

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV,
Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke

**Kontrastmittelsonographie in der Aktivitätsbestimmung
der Takayasu-Arteriitis**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von
Maximilian Tischler
aus Reutlingen

2022

Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Hoffmann

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. Gerd Juchem
Prof. Dr. Dirk A. Clevert

Mitbetreuung durch den promovierten
Mitarbeiter: PD Dr. Michael Czihal

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Großgefäßvaskulitiden	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.3 Klinik	4
1.4 Diagnostik	6
1.4.1 Biomarker	8
1.4.2 Bildgebende Diagnostik	9
1.4.3 Sonografie in der Diagnostik der Takayasu Arteriitis.....	13
1.4.4 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall.....	16
1.4.5 Klinische Aktivitätsbestimmung.....	19
1.5 Therapie	20
1.6 Prognose und Komplikationen	22
2 Zielsetzung.....	24
3 Methodik.....	25
3.1 Patient*innenkollektiv	25
3.2 Datenerfassung.....	25
3.3 Untersuchungsverfahren.....	26
3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	26
3.3.2 Labordiagnostik	28
3.3.3 Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung	28
3.3.4 Aktivitätsscoring	29
3.4 Statistische Auswertung.....	31
3.5 Eigenanteil an der Durchführung der Studie.....	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Charakteristika der Patientinnen	33
4.2 Konventioneller Ultraschall und Krankheitsaktivität	35
4.3 Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS) und Krankheitsaktivität.....	39
4.3.1 Bewertung der CEUS-Sequenzen.....	43
4.3.2 CEUS bei inaktiven Patientinnen	44
4.3.3 CEUS bei Patientinnen unter Tocilizumab-Therapie.....	44
4.3.4 CEUS-Ergebnisse bei Erstuntersuchung.....	46
4.4 Prädiktion zukünftiger Rezidive	46

5	<u>Diskussion</u>	48
5.1	Charakteristika der Patientinnen	48
5.2	Aktivitätsscores	49
5.3	Sonografische Ergebnisse (B-Bild/FKDS).....	51
5.4	Kontrastverstärkter Ultraschall	53
5.5	Methodik und Limitationen.....	58
5.6	Ausblick.....	60
6	<u>Zusammenfassung</u>	63
7	<u>Literaturnachweise</u>	65
8	<u>Veröffentlichung</u>	77
9	<u>Abbildungen und Tabellen</u>	78
10	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	80
11	<u>Anhang</u>	81
11.1	Bogen zur Erhebung des ITAS2010 und des ITAS.A (84)	81
11.2	Erklärung zum Eigenanteil	82
11.3	Danksagung	83
11.4	Curriculum vitae	84

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Großgefäßvaskulitiden

Großgefäßvaskulitiden (GGV) werden in der zweiten Internationalen Chapel-Hill Konsensus-Konferenz 2012 zur Nomenklatur der Vaskulitiden definiert als entzündliche Gefäßerkrankungen, welche große Arterien häufiger, aber nicht ausschließlich betreffen als andere. Den GGV zugerechnet werden die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu-Arteriitis (TAK) (1).

Diese Krankheiten teilen einige Gemeinsamkeiten, was Klinik und Pathologie angeht. Das Erkrankungsalter wird traditionell als der primäre Unterscheidungspunkt zwischen TAK (< 40 Jahre) und RZA (> 50 Jahre) genutzt (2) (3). In Studien aus Norwegen und Schweden wiesen die skandinavischen Patient*innen gegenüber Patient*innen aus Asien ein deutlich erhöhtes Alter bei Krankheitsbeginn auf (4, 5). Mutmaßlich ist dies aber auch darauf zurückzuführen, dass in diesen skandinavischen Untersuchungen viele Patient*innen mit dem mittlerweile besser charakterisierten Krankheitsbild einer extrakranialen RZA mit der Diagnose einer TAK versehen wurden.

Die RZA ist die häufigste primär systemische Vaskulitis im Erwachsenenalter. Das Risiko, an einer RZA zu erkranken, ist zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr am höchsten (6). Die höchste Inzidenz mit 20 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern gibt es in skandinavischen Populationen und deren Nachkommen in Nordamerika (7).

Hingegen kommt die TAK am häufigsten bei jungen Frauen asiatischer Abstammung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr vor. So liegt die Prävalenz in Japan mit 40 Patient*innen pro 1.000.000 Einwohnern (8) bei einer Geschlechterverteilung von 9:1 am höchsten (6). Studien aus Japan gehen dementsprechend von einer Inzidenz von 1-2 Patient*innen pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr aus (9). Einer deutschen Studie zufolge, basierend auf Daten aus dem Deutschen Vaskulitis-Register aus den Jahren 1998 und 2002, liegt die Inzidenz hierzulande zwischen 0,4 und 1 pro Jahr pro eine Million Einwohner (10), während eine 2017 publizierte Studie aus Norwegen eine Inzidenz von 1,5 aufzeigte (4).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Auch wenn zum heutigen Zeitpunkt die Ätiologie der Takayasu-Arteriitis nicht abschließend geklärt ist, lassen das häufigere Vorkommen der TAK in bestimmten Populationen und die vereinzelte familiäre Häufung darauf schließen, dass genetische Faktoren eine Rolle in der Pathogenese spielen (3, 11).

Zahlreiche Studien untersuchten bisher vor allem den Zusammenhang der Human leukocyte antigen (HLA)-Gene und dem Risiko des Auftretens einer TAK. Die HLA-Region zeigt die meisten Polymorphismen im menschlichen Genom und wird mit mehr als 100 Krankheiten, meist autoimmun, assoziiert (12). Dabei ist HLA-B*52 der einzige Genlokus, welcher Ethnien-unabhängig mit der TAK assoziiert werden kann (13). Dieses Allel kommt weltweit mit 11 % am häufigsten bei Japanern vor (14), was eine Erklärung für die hohe dortige Prävalenz darstellen könnte. In der Türkei, wo die Inzidenz ebenfalls hoch ist, beträgt die Allelfrequenz lediglich 3,4 % (15), sodass HLA-B*52 nicht der alleinige entscheidende Faktor zur Entstehung der Krankheit zu sein scheint. Abgesehen von HLA bedingen weitere Genloci ebenfalls eine Suszeptibilität bezüglich der TAK: So scheinen die Allele für IL-1(16), IL-38(11) und IL-6 (13) ebenfalls eine Rolle zu spielen.

Die Pathogenese der TAK involviert vor allem die zelluläre Immunantwort. Die Vasa vasorum sind kleine Blutgefäße, welche die Wände größerer Gefäße versorgen. Diese Kleinstgefäße stellen für inflammatorische Zellen die Haupteintrittspforte zur Gefäßwand dar (17, 18). Die Entzündung breitet sich um die Vasa vasorum und an der Grenze zwischen Tunica media und Tunica adventitia in Form eines perivaskulären gemischtzelligen Infiltrats aus (22). Dieses besteht größtenteils aus CD4+/CD8+-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen (19). CD4+-Lymphozyten induzieren nach Antigenkontakt die Bildung von Granulomen mittels Interferon-gamma (20, 21).

In der Gefäßwand kommt es durch die von vor allem in der Tunica media vorhandenen Makrophagen produzierten Sauerstoffradikale und Matrixmetalloproteininasen zur Oxidation von Gewebe, vor allem von zellwandständigen Lipiden. Hauptziel des oxidativen Stresses sind Glattmuskelzellen in der Tunica media (22).

Die zelluläre Antwort auf die Schädigung der Gefäßwand beinhaltet unter anderem die Ausschüttung von Fibroblastenwachstumsfaktor 2 (FGF-2). Makrophagen schütten

zudem platelet derived growth factor (PDGF) und den vaskulären endothelialen Wachsumsfaktor (VEGF, engl: vascular endothelial growth factor) aus. Die folgende Mobilisierung von Myofibroblasten hin zur Intima und die durch die De-Differenzierung der vaskulären Glattmuskelzellen verstärkte Bildung, sowie Ablagerung von extrazellulärer Matrix führen zu einer Hyperplasie der Intima und damit zu einer Einengung des Gefäßlumens (23). In gesunden Arterien besteht die Intima aus 1-3 Schichten endothelialer Zellen und Bindegewebe. Bei TAK-Patient*innen kann die Intima sich auf über 10 Zellschichten verdicken, was zu einem kompletten Verschluss des Lumens führen kann. Durch die Hyperplasie der Intima können Sauerstoff und Nährstoffe nicht mehr per Diffusion über das Lumen in die Arterie gelangen (24).

Das entstehende hypoxische Umfeld führt zur Neoangiogenese und Einsprossung von Kapillaren in die Intima und Media, welche typischerweise einen das Lumen umschließenden Ring bilden (25). Die Menge an von Makrophagen ausgeschüttetem PDGF korreliert dabei mit dem Ausmaß der Neoangiogenese (26). Dabei kommt der Neoangiogenese wohl eine Doppelrolle zu: Einerseits ermöglicht sie die Kompensation der Ischämie und der durch die Entzündung verursachten erhöhten metabolischen Aktivität; andererseits produzieren die endothelialen Zellen der neu geformten Gefäße Adhäsionsmoleküle und Chemokine für Leukozyten (27, 28).

Laut aktueller Studienlage ist die Intimahyperplasie ein T-Zell abhängiger Prozess. Zusammen mit den TH1-Lymphozyten, sind auch TH17-Lymphozyten Teil der Pathogenese (29). Der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) regt Makrophagen zur Bildung von IL-12 und IL-18 an, welche die Ausdifferenzierung von TH1- und NK-Zellen induzieren (30). IL-6 wird von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten sezerniert, erhöht die Toxizität von T-Zellen und aktiviert B- sowie NK-Zellen (31).

Später auftretende nekrotische Veränderungen der Intima, welche zu einem Verlust von glatten Muskelzellen, können zusammen mit der Degeneration von elastischen Fasern zur Bildung von Aneurysmen führen (32). Reaktive Fibrose, die Verdickung der Intima, Bildung von Thromben und Neovaskularisationen im Bereiches des Übergangs zwischen Intima und Media führen zu einer Einengung des Lumens und resultieren in ischämischen Veränderungen des durch die betroffenen Gefäße versorgten Gewebes (19, 33, 34)

1.3 Klinik

Die klinischen Manifestationen der TAK können grundsätzlich in zwei Hauptphasen aufgeteilt werden: Eine systemische, erste Phase ist gekennzeichnet durch unspezifische Entzündungszeichen wie subfebrile Temperaturen, Krankheitsgefühl, Nachschweiß, Gewichtsverlust, Arthralgien und Müdigkeit („pulseless phase“) (35). Kommt es nicht zu einer Spontanremission, kann die Krankheit in eine zweite, chronische, Phase übergehen („pulseless phase“). Diese ist durch entzündungsbedingte obliterierende Veränderungen der Aorta und ihrer Äste gekennzeichnet (36). Die klinischen Manifestationen der TAK hängen in der chronischen Phase der Erkrankung somit stark davon ab, welche Gefäße betroffen sind. Die am häufigsten betroffenen Gefäße sind in absteigender Reihenfolge die A. subclavia, A. carotis, A. renalis, A. vertebralis und A. axillaris. In diesen Gefäßen kommt es durch die Entzündung und subsequeute Umbauprozesse der Wände zu Stenosen, Okklusionen, Dilatationen und Aneurysmen. Dabei sind Stenosen mehr als dreimal so häufig wie die in der Regel später in Erscheinung tretenden Aneurysmen. Die TAK ist zudem nicht selten durch einen Wechsel aktiver und inaktiver Phasen gekennzeichnet. Diese können auch nebeneinander vorliegen, so dass bei Patient*innen gleichzeitig floride und inaktive Gefäßläsionen in verschiedenen arteriellen Territorien vorliegen können (37).

Resultierende vaskuläre Veränderungen und die entsprechenden Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1 nach Kerr et al. (36)

Arterie	Veränderungen in %	Potentielle Folgen
A. subclavia/ A. axillaris	93	Armlaudatio, Raynaud Phänomen
A. carotis communis	58	Sehstörungen, Synkopen, Schlaganfall
Aorta abdominalis	47	Bauschmerzen, Claudicatio untere Extremitäten
A. renalis	38	Arterieller Hypertonus, Nierenversagen
Aortenbogen	35	Aortenklappeninsuffizienz, Myokardiale Ischämie
A. pulmonalis	20	Brustschmerz, Dyspnoe, Hämoptysen
Truncus coeliacus	18	Bauchschmerzen

Laut einer groß angelegten türkischen Studie aus dem Jahr 2009 mit 248 Patient*innen zeigten 97 % der untersuchten Patient*innen mit TAK folgende klinische Symptome (38):

Tabelle 2: Häufigkeit klinischer Symptome bei TAK

88 % Pulslosigkeit
81 % Blutdruckdifferenz
77 % Arterielle Strömungsgeräusche
48 % Klaudikationen
48 % Kopfschmerzen
43 % Bluthochdruck (als Konsequenz der Beteiligung der Nierenarterien)

Die „klassischen“ Formen und TAK und RZA zu unterscheiden, scheint auf den ersten Blick nicht schwer zu sein. Eine große Kontroverse beinhaltet jedoch die Klassifizierung von Patient*innen mit Großgefäßvaskulitis im Alter zwischen 40 und 50 Jahren, sowie von älteren Individuen ohne kraniale Symptomatik. Mittlerweile wird vermutet, dass TAK und RZA möglicherweise zwei Unterformen der gleichen Krankheit darstellen (39). Patient*innen mit RZA berichten weitaus öfter von einer Claudicatio masseterica, also belastungsabhängige Schmerzen im Kiefer- und Schläfenbereich, und Sehstörungen bis hin zur Blindheit als Patient*innen mit TAK. Karotidynie, eine schmerzende Hals- und Nackenregion mit oft gleichzeitig vorliegender Druckempfindlichkeit im Bereich der A. carotis und kommt bei bis zu 21 % der TAK-Patient*innen, jedoch in aller Regel nicht bei RZA-Patient*innen vor (40).

Der Hauptunterschied bleibt jedoch das Alter bei Erkrankungsbeginn (2, 41). Die Karotiden und die Mesenterialgefäße sind häufiger bei TAK und die Axillararterien häufiger bei RZA betroffen. Die A. subclavia scheint bei TAK eher asymmetrisch und häufiger links betroffen zu sein. Patient*innen mit RZA zeigen signifikant häufiger eine symmetrische Verteilung der Läsionen mit zusätzlich begleitender Beteiligung der A. axillaris.

Das Stadium der Pulslosigkeit spiegelt einen weiter vorangeschrittenen Krankheitsverlauf mit bereits eingetretenen arteriellen Strukturschäden wieder. Daher sind diagnostische Kriterien, sowie laborchemische und bildgebende Methoden, welche

in der Lage sind, die TAK in frühen Phasen mit hoher diagnostischer Güte zu erkennen, von großer Bedeutung (41).

1.4 Diagnostik

Bis heute gibt es keinen diagnostischen Goldstandard für die Diagnose und auch für die Aktivitätsbestimmung der TAK. Durch eine anfänglich unspezifische systemische Symptomatik kann es zu erheblichen Verzögerungen in der Diagnosestellung kommen. Gängige Diagnosekriterien für die TAK beinhalten eine Kombination aus körperlicher Untersuchung, Auffälligkeiten im Labor, und Befunden bildgebender Verfahren (s. Tabellen 1,3, 4 und 5) (41).

Die Ishikawa-Kriterien und die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) sind die am weitest verbreiteten Methoden zur Diagnosefindung. Erstere wurden 1988 von *Ishikawa et al.* eingeführt und basierten auf Beobachtungen an 96 japanischen TAK-Patient*innen. Neben anderen Haupt- und Nebenkriterien wurde ein Erkrankungsalter von < 40 Jahren ein als obligatorisches Diagnosekriterium festgelegt (42).

Tabelle 3: Ishikawa-Kriterien (43)

Alter unter 40 Jahre bei Diagnosestellung (Obligatorisches Kriterium)
Hauptkriterien:
Läsionen des mittleren Abschnitts der rechten A. subclavia
Läsionen des mittleren Abschnitts der linken A. subclavia
Nebenkriterien:
Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit
Druck-/schmerzempfindliche A. carotis
Bluthochdruck
Aortenklappeninsuffizienz
Läsion der A. pulmonalis
Läsion der mittleren linken A. carotis
Distale Läsion des T. brachiocephalicus
Läsion der Aorta descendens
Läsion der Aorta abdominalis

Die ACR-Klassifikationskriterien wurden durch Experten, welche 63 Patient*innen mit TAK und 744 Kontrollpatient*innen mit anderen Vaskulitiden verglichen entwickelt. Ausdrücklich muss darauf hingewiesen werden, dass diese Kriterien nicht für diagnostische Zwecke validiert sind, häufig aber in der diagnostischen Beurteilung eingesetzt werden. Wenn 3 der 6 Kriterien erfüllt sind kann die Diagnose TAK mit einer Sensitivität von 90,5 % und einer Spezifität von 97,8 % klassifiziert werden (43). Ein Hauptkritikpunkt dieser Kriterien ist jedoch, dass Patient*innen mit spätem Krankheitsbeginn (> 40 Jahre) und einer isolierten Beteiligung Arterien unterhalb des Zwerchfells „unterdiagnostiziert“ würden. Die Verteilung der vaskulären Läsionen und das Erkrankungsalter sind stark von der ethnischen Herkunft der Patient*innen abhängig (44). So war eine Beteiligung des Aortenbogens bei japanischen Patient*innen häufiger als bei indischen Patient*innen, bei welchen vor allem die abdominelle Aorta und die Nierenarterien betroffen sind (44).

Tabelle 4: ACR-Kriterien (44)

Alter bei Krankheitsbeginn unter 40 Jahre

Durchblutungsstörungen der Extremitäten (bewegungsabhängige
Muskelbeschwerden mindestens einer Extremität, insbesondere der Arme)

Abgeschwächte Pulsationen der A. radialis und / oder A. ulnaris

Systolische Blutdruckdifferenz von mehr als 10 mmHg zwischen beiden Armen

Auskultierbare Gefäßgeräusche über der A. subclavia, A. carotis (ein- oder beidseits)
oder über der abdominalen Aorta

Arteriographischer Nachweis typischer Gefäßveränderungen der Aorta, der aortalen
Äste oder der großen proximalen Extremitätenarterien (meist fokal-segmentale,
stenosierende oder okkludierende Veränderungen ohne Hinweise auf
Arteriosklerose, fibromuskuläre Dysplasie o.ä.)

Tabelle 5: Sharma Kriterien (45)

Hauptkriterien:
Läsionen des mittleren Abschnitts der rechten A. subclavia
Läsionen des mittleren Abschnitts der linken A. subclavia
Charakteristische Zeichen und Symptome mit einer Mindestdauer von einem Monat
Nebenkriterien:
Hohe Erythrozytensedimentationsrate
Druck-/schmerzempfindliche A. carotis
Bluthochdruck
Aorteninsuffizienz
Läsionen der Aa. pulmonales
Läsion des mittleren Abschnitts der A. carotis communis
Läsion des distalen Truncus brachicephalicus
Läsionen der Aorta descendens
Läsionen der Aorta abdominalis und der Koronararterien

Änderungen der Ishikawa-Kriterien wurden 1996 von Sharma et al. vorgeschlagen. Die modifizierte Version beinhaltet drei Hauptkriterien und zehn Nebenkriterien. Das Vorliegen von zwei Hauptkriterien, oder einem Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien, oder vier Nebenkriterien, lassen eine TAK sehr wahrscheinlich werden. Angewendet auf eine Studienpopulation von 106 Inder*innen und 79 Japaner*innen mit vorher angiografisch nachgewiesener TAK, zeigte die modifizierte Version nach Sharma et al. eine größere Sensitivität und Spezifität als die Ishikawa- und ACR-Kriterien (92,5 % und 95 % vs. 60,4 % und 95 % vs. 77,4 % und 95 %) (44).

1.4.1 Biomarker

Bis heute wurden keine spezifischen Biomarker für Patient*innen mit TAK gefunden. Häufig lassen sich erhöhte Entzündungswerte im Sinne von C-reaktivem Protein (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) feststellen. Deswegen werden diese Werte in der alltäglichen medizinischen Verlaufsbeurteilung von Patient*innen mit TAK oft genutzt. Nichtsdestotrotz kann es auch zur Befundverschlechterung kommen, ohne dass diese Werte erhöht sind bzw. ansteigen (45). Dies ist heute mehr denn je von Bedeutung, als doch viele Patient*innen mit TAK mittels Interleukin-6-Blockade

behandelt werden, unter welcher insbesondere das CRP nicht mehr als verlässlicher Marker der Entzündungsaktivität herangezogen werden kann. Umgekehrt finden sich bei über 50 % der Patient*innen in Remission erhöhte BKS-Werte (36). Folglich ist die Identifizierung von Biomarkern, welche CRP und BKS ergänzen oder ersetzen könnten, sinnvoll und notwendig.

Antiendotheliale Antikörper, zirkulierende endotheliale Zellen, Vascular endothelial growth factor (VEGF) und Interleukine (IL) wie IL-6, IL-8, IL-18 sowie Matrixmetalloproteasen (s.o.) wurden als potentielle Marker der inflammatorischen Aktivität untersucht, jedoch ohne eindeutigen Zusatznutzen (46). Pentraxine sind ebenfalls potentielle Biomarker für die Krankheitsaktivität der TAK. Auch CRP ist ein kurzes Pentraxin, während Pentraxin-3 (PTX3) zu den langen Pentraxinen gehört. PTX3 wird von Gefäßendothelzellen, Makrophagen und Neutrophilen als Antwort auf proinflammatorische Signale produziert (47). In zwei Studien konnte eine Korrelation zwischen PTX3-Leveln und Krankheitsaktivität festgestellt werden, jedoch sind größer angelegte Bestätigungsstudien notwendig, um eine potentielle Rolle von PTX3 in der Aktivitätsbestimmung der TAK zu bestätigen (47, 48).

1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Die Bedeutung bildgebender Methoden wie Sonografie, Magnetresonanzangiografie (MRA), CT-Angiografie (CTA), und Positronenemissionstopografie (PET) ist stetig gewachsen und mittlerweile auch durch konsensierte Expertenempfehlungen unterlegt. Moderne bildgebende Verfahren ermöglichen die Beurteilung kranialer und extrakranialer Arterien, sowie der Aorta und sind nicht invasiv, aber sensitiver als die konventionelle Angiografie, welche für viele Jahrzehnte der diagnostische Standard der TAK war (49).

Die Angiografie (digitale Subtraktionsangiographie, DSA) stellt vaskulitistypische Veränderungen des Gefäßlumens infolge der Vaskulitis, also Stenosen und Okklusionen dar. Eine Beurteilung der Gefäßwand selbst ist nicht möglich. Hinzu kommen die Risiken eines invasiven Gefäßeingriffs (z.B. Dissektion, Blutung im Bereich des arteriellen Gefäßzugangs), der Kontrastmittelexposition (z.B. allergische Reaktion) und die Strahlenbelastung. Traditionell wird die TAK angiografisch je nach betroffenen Gefäßen

in 6 Subtypen eingeteilt (s. Tabelle 6). Abgesehen von ihrer fortbestehenden Bedeutung bei endovaskulären Interventionen haben moderne Methoden die diagnostische DSA fast vollständig ersetzt (50).

Tabelle 6: Angiografische Einteilung anhand der Gefäßbeteiligung bei TAK nach Hata et al. (52)

Typ	Involvierte Gefäße
I	Äste des Aortenbogens
IIa	Aorta ascendens, Aortenbogen und seine Äste
IIb	Aorta ascendens, Aortenbogen + Äste, Aorta thoracalis
III	Aorta thoracalis,- descendens, abdominalis und/oder Aa. renales
IV	Aorta abdominalis und/oder Aa. renales
V	Typ IIb + IV

Yamada et al. zeigten, dass mittels CTA der vorliegende Verdacht auf eine TAK mit hoher Genauigkeit bestätigt werden kann (Sensitivität 95 %, Spezifität 100 %). Dabei können sowohl das Ausmaß der Stenosen, als auch die gesamte Ausdehnung der Krankheit präzise detektiert werden (51). Durch den Einsatz der MRT konnte die Genauigkeit in einer weiteren Studien mit einer Sensitivität von 100 % noch gesteigert werden (52). Als Referenzmethode diente in beiden Studien die klassische DSA. Laut EULAR-Expertenempfehlungen sollte bei Verdacht auf TAK zur Diagnosesicherung zuerst eine MRT-Untersuchung erfolgen, um wandständige Entzündungen und/ oder Veränderungen des Gefäßlumens zu detektieren. Die Beurteilung des Lumens erfolgt dabei vorzugsweise durch eine MRA der Aorta und ihrer Hauptäste beginnend von der Karotisbifurkation bis zu den Iliakalgefäßen, einschließlich der A. axillaris und A. brachialis in koronarer Schnittführung. Eine T1 gewichtete, fetsupprimierte kontrastverstärkte black-blood-MRT-Sequenz sollte zur Einschätzung von wandständiger Entzündung verwendet werden (49, 53).

Zur langfristigen Überwachung, um etwaige Stenosen, Okklusionen und/oder Aneurysmen zu detektieren, eignen sich sowohl MRT, CT und konventioneller Ultraschall. Die Frequenz und die Bildgebungsmodalität der Screeninguntersuchungen sollten Patient*innenabhängig individuell festgelegt werden (49).

Die Datenlage bezüglich des Nutzens von CT und MRT zur Bestimmung der Krankheitsaktivität ist jedoch nicht eindeutig. Verglichen mit einer klinischen Einschätzung der Aktivität zeigten sich Sensitivität und Spezifität in einer Metanalyse von 57 Studien sehr unterschiedlich. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies unter anderem an einem Fehlen von standardisierten Untersuchungsprotokollen liegt (54). Inwieweit kontrastmittelreichernde Wandverdickungen bei beschwerdefreien Patient*innen Indikatoren für Krankheitsaktivität und eine Rechtfertigung für eine eventuelle Therapieeskalation darstellen ist nicht abschließend geklärt. Auch in klinischer Remission weisen bis zu 56 % der Patient*innen weiterhin pathologische Läsionen im MRT auf. Mitunter ist nicht klar, ob diese Läsionen Reste entzündlicher Aktivität oder vaskuläre Umbauprozesse darstellen (55).

Die ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸-FDG)-PET bildet den gesteigerten Glukosemetabolismus in entzündetem Gewebe ab und ermöglicht so auch die nicht-invasive Beurteilung von Entzündung in großen Blutgefäßen. ¹⁸-FDG wird den nüchternen Patient*innen intravenös verabreicht und reichert sich in metabolisch aktiven Zellen an. Entzündungszellen exprimieren vermehrt Glukosetransportproteine und reichern somit vermehrt ¹⁸-FDG an. Die emittierten Positronen werden vom PET-Scanner detektiert und ermöglichen die Erstellung eines Abbilds des erhöhten Glukosemetabolismus im entzündeten Gewebe (56). In Kombination mit einer CT ist zusätzlich zur metabolischen auch eine morphologische Beurteilung der Gefäße möglich. Für die aktive TAK ist eine intensive lineare Anreicherung der großen Gefäße wie Aorta, A. carotis und A. subclavia charakteristisch (57). Typischerweise wird der arterielle ¹⁸-FDG-Uptake mit dem der Leber verglichen, um das Ausmaß der Entzündung semiquantitativ visuell einzuschätzen (58). Die PET kann initial bei Patient*innen mit unspezifischen Symptomen eingesetzt werden, auch um andere Krankheitsursachen wie Infektionen oder Malignome auszuschließen (49).

Tezuka et al. haben gezeigt, dass die PET/CT auch ein geringes Ausmaß an vaskulärer Inflammation präzise detektieren kann. So kann die Anreicherung von ¹⁸F-FDG genutzt werden, um die inflammatorische Aktivität der TAK zu quantifizieren, wobei die maximale Anreicherung in dieser Indikation den laborchemischen Parametern wie CRP und BKS überlegen ist. Dies ist sowohl bei unbehandelten Patient*innen mit aktiver TAK

möglich, als auch bei bereits immunsupprimierten Patient*innen mit verdächtigem Krankheitsrezidiv (59). Jedoch sind die Ergebnisse bezüglich der Genauigkeit der PET/CT in der Beurteilung der inflammatorischen Aktivität der TAK bei Immunsuppression nicht eindeutig (60). Bei wiederholten Untersuchungen konnten bei bis zu 2/3 der Patient*innen in vollständiger klinischer Remission weiterhin positive PET-Befunde festgestellt werden (61). Zusätzlich ist eine breite Anwendung der (wiederholten) PET/CT zur Aktivitätsbestimmung der TAK aufgrund der hohen kumulativen Strahlenbelastung problematisch. Eine wiederholte Nutzung dieser Methode bei den überwiegend jungen, weiblichen Patient*innen sollte vermieden werden (62).

Vorteile und Beschränkungen der verschiedenen Methoden sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Neben den medizinischen Aspekten muss die lange Untersuchungszeit bei MRT und PET/CT berücksichtigt werden. Zudem sind schnittbildgebende Verfahren kostenintensiv, häufig nicht zeitnah durchführbar und betreffend die PET/CT auch nicht überall verfügbar.

Tabelle 7: Vorteile, Nachteile und Beschränkungen verschiedener Untersuchungsmethoden (41) (63)

Methode	Vorteile	Nachteile	Beurteilung von Krankheitsaktivität	
Digitale Subtraktionangiografie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präzise Beurteilung des Schweregrads der luminalen Obstruktion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Invasiv ▪ Iodhaltiges Kontrastmittel ▪ Strahlung ▪ Keine Beurteilung der Wanddicke ▪ Nicht geeignet für Verlaufsbeobachtung 	▪ Nicht möglich	
Computer-tomographische Angiografie (CTA)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung Stenosen und Aneurysmen ▪ Messung Wanddicke ▪ Beurteilung Gefäßwand (Kontrastmittel-aufnahme) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ von und der ▪ der 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iodhaltiges Kontrastmittel ▪ Strahlenbelastung 	▪ Möglich, aber nicht abschließend geklärt

Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanzangiographie (MRT/MRA)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung von Stenosen und Aneurysmen ▪ Messung der Wanddicke ▪ Beurteilung der Gefäßwand (Wanddicke, Wandödem, Kontrastmittel-aufnahme) ▪ Keine Strahlenbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niedrigere Sensitivität bei kleinen Gefäßen ▪ Stenosen und Okklusion oft überschätzt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Möglich, aber nicht abschließend geklärt
18F-Fluorodeoxy-glucose positron emissionstomografie (FDG-PET), kombiniert mit CT oder MRT (PET-CT/PET-MRT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitive Detektion und anatomische Zuordnung von Entzündungsprozessen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine angiografische Methode (keine Beurteilung von vaskulären Obstruktionen) ▪ Strahlenbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Am besten etabliertes Verfahren zur Aktivitätsbestimmung
Transthorakales und transösophagale Echokardiografie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht invasiv ▪ Beurteilung der Aorta ascendens und der Gefäßabgänge ▪ Kann Dilatation, Aneurysmen und pulmonale Hypertension detektieren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersucherabhängig ▪ Keine Beurteilung Gefäßwand 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht möglich

1.4.3 Sonografie in der Diagnostik der Takayasu Arteriitis

Unter den nicht-invasiven diagnostischen Methoden, hat die Sonografie einige Vorteile: Niedrige Kosten, schnelle Verfügbarkeit, kurze Untersuchungszeiten und das Fehlen einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Neben der Darstellung der Beschaffenheit der Gefäßwände lässt sich mithilfe der farbkodierten Duplexsonografie (FKDS) auch die Fließgeschwindigkeit des Blutes, Turbulenzen des Blutflusses und über diese Parameter Stenosen bzw. Verschlüsse feststellen. Wie auch in MRT und CT kann man im US nicht nur Stenosen oder Aneurysmen, sondern mit hoher örtlicher Auflösung (bis 0.1 mm) auch Wandverdickungen erkennen (64, 65).

Die Arterienwand besteht aus drei Schichten: der Intima, der Media und der Adventitia. Mittels Linearschallköpfen (5-15 MHz) lässt sich die die Dicke der zwei inneren Schichten als sogenannter Intima-Media-Komplex darstellen (66). Die Intima-Media-Dicke (IMD) ist durch die entzündlich-bedingte Bildung von extrazellulärem Gewebe in betroffenen

Gefäßsegmenten bei Patient*innen mit TAK im Vergleich zu Gesunden häufig erhöht. Typisch für TAK sind lange Segmente mit homogenen, mittelechogenen, zirkumferenten IMD-Verdickungen der ACC (A. carotis communis), welche als „Macaroni Zeichen“ bezeichnet werden und sich bei 83 % der Patient*innen in der A. carotis finden (67). 94 % der TAK Patient*innen weisen in der Sonographie Abnormalitäten entweder der A. carotis (75 % allein) oder A. subclavia auf. Schließt man die Aorta abdominalis mit ein, sind es sogar 100 % (68).

Sog. „cut-off values“ um in der Sonographie gesunde von kranken Individuen zu unterscheiden wurden von *Schäfer et al.* für die RZA vorgeschlagen (69). Für TAK existieren solche bisher Werte jedoch nicht, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass IMD-Werte > 1.0 mm bei jungen Patienten bzw. Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr krankhaft verdickt sind.



Abbildung 1: A. carotis communis im Längsschnitt mit konzentrisch verdicktem Intima-Media-Komplex im B-Bild (Macaroni-Zeichen, Pfeil).

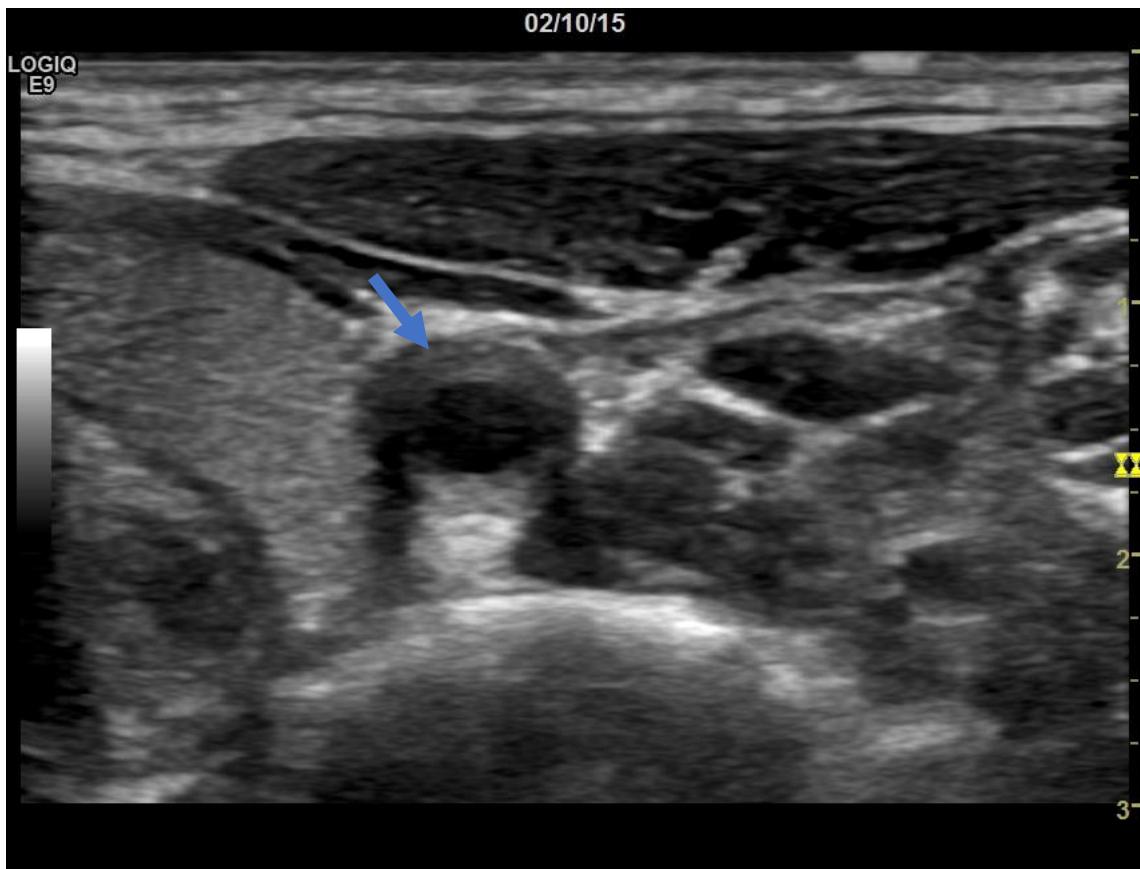


Abbildung 2: A. carotis communis im Querschnitt mit konzentrischer Verdickung des Intima-Media-Komplexes (Pfeil).

Besteht der Verdacht auf eine TAK, erfolgt eine komplette Untersuchung der supraaortalen Arterien (Aa. carotides, vertebrales, subclaviae, und axillares). Ist die Diagnose bestätigt worden oder aber der klinische Verdacht trotz unergiebiger Untersuchung der supraaortalen Arterien fortbestehen, sollte die Untersuchung auf die Aorta abdominalis und Ae. renale ausgeweitet werden. Die Untersuchung der Nierenarterien ist insbesondere bei Patient*innen mit Verdacht auf oder bereits diagnostiziertem Hypertonus von Bedeutung. Die thorakale Aorta ist in den meisten Fällen betroffen, jedoch der Sonographie nur eingeschränkt zugänglich. Bei manchen Patient*innen kann die typische Wandverdickung dort mit einem suprasternal positionierten Schallkopf dargestellt werden. Eine genaue Beurteilung dieses Abschnitts macht jedoch den Einsatz der transösophagealen Echokardiografie (TEE) notwendig (70). Abnormale Flussprofile der abdominalen Aorta können auch ein Zeichen von Stenosen der thorakalen Aorta sein. Die selten betroffenen iliakalen und femoralen Gefäße zeigen in diesen Fällen ebenfalls die typische hypoechoogene, zirkumferente Wandverdickung (71).

Aufgrund der oben bereits genannten Vorteile erscheint die konventionelle Sonografie auch als geeignete Methode in der Aktivitätsbestimmung der TAK. Eine konzentrische Wandverdickung mit einer IMD > 2.0 mm, eine periadventitiale Gewebsneubildung (Pannus) und ein mehrschichtig verdickter Intima-Media-Komplex legen Krankheitsaktivität nahe. Ein verkleinerter äußerer Gefäßdurchmesser, sowie ein ungleichmäßiges Erscheinungsbild der Wandverdickung können als Zeichen von Inaktivität gesehen werden (72). Als wichtigster Indikator der Krankheitsaktivität gilt ein Voranschreiten der Wandverdickung oder eine neuauftretene Wandverdickung in einem in Voruntersuchungen nicht betroffenen Segment. Allerdings persistiert die Wandverdickung in fast allen Fällen auch dann, wenn der entzündliche Prozess bereits in Remission ist. Ferner sind das Durchführen, die Interpretation und das Dokumentieren von sonografischen Untersuchungen sehr untersucherabhängig. Infolgedessen ist die Fähigkeit, mittels konventionellen Ultraschalles die Krankheitsaktivität zu bestimmen, eingeschränkt (71). Im Rahmen einer indischen Studie aus dem Jahr 2006 konnte eine Spezifität von 82 % und eine Sensitivität von lediglich 60 % erreicht werden (73).

1.4.4 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall

Laut den EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen für den klinischen Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) bei nicht-hepatischen Anwendungen (2017) ist die Einsetzbarkeit von konventionellem Ultraschall in der Diagnostik und Aktivitätsbestimmung von Großgefäßvaskulitiden bei niedrigen Fließgeschwindigkeiten in kleinen Gefäßen wie den Vasa vasorum oder Kollateralgefäßen und bei kritischen Stenosen eingeschränkt, sodass der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln dort von Nutzen sein kann (74).

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus gasgefüllten Mikrobläschen (MB), im Falle der Kontrastmittel der zweiten Generation aus schwer löslichen Gasen wie Schwefelhexafluorid. Diese weisen eine hohe Stabilität auf, sind inert und nicht toxisch. Aufgrund der niedrigen Löslichkeit werden sie in den Lungenalveolen in die Atemluft abgegeben und darüber ausgeschieden (75). Das Kontrastmittel wird nicht über die Nieren ausgeschieden und kann somit auch bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz ohne das

Risiko von KM-assozierter Nephropathie genutzt werden. Schilddrüsenwerte müssen vor der Gabe nicht kontrolliert werden, da kein Iod enthalten ist. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten und wurden in 1:10.000 Untersuchungen beobachtet (74).

Treffen Schallwellen mit der gleichen Frequenz wie deren Resonanzfrequenz auf die MB, beginnen diese zu schwingen und senden eine neue Schwallwelle mit harmonischen Anteilen (Oberschwingungen) aus. Diese „Antwort“ der MB hängt von der Intensität, sprich dem akustischen Druck der eintreffenden Schallwellen ab. Diese wird auch mechanischer Index (MI) genannt und so auch vom Ultraschallgerät angezeigt. Bei sehr niedrigem MI schwingen die Bläschen kaum und nur das zurückgestreute, lineare Signal ist messbar. Mit höherer Sendeleistung beginnen die MB zu schwingen: Es entsteht das spezifische, nicht-lineares Resonanzsignal (75). Das von den schwingenden MB ausgehende Signal besteht zudem aus Frequenzen, welche sich von denen sie treffenden Frequenzen unterscheiden, sogenannte harmonische Schwingungen. Beides wird genutzt, um das von den MB generierte Signal vom linearen Gewebesignal abzugrenzen (76).

Bei sonographischen Standard-Untersuchungen ist der MI meist sehr hoch bei Werten von 1,6 bis 1,9 eingestellt. Für eine CEUS-Untersuchung muss der MI niedrig, bis sehr niedrig eingestellt werden im Sinne eines sogenannten low-MI-Imaging. Ein Nachteil davon ist, dass die Intensität des zurückkommenden Signals ebenfalls niedrig ausfällt. Moderne Ultraschallgeräte sind jedoch in der Lage auch solche niedrigenergetischen Signale zu detektieren. Selbst MI-Werte von <0,1 sind mit high end-Geräten möglich. Der Vorteil des low-MI-Imaging ist die verbesserte Unterscheidung von Kontrastmittel- und Gewebssignal: Bei hoher Sendeleistung enthalten auch die Gewebssignale einen gewissen Anteil von harmonischen Schwingungen. Durch low-MI Imaging verschwindet dieser Anteil und die zurückgestreuten Schallwellen sind vollständig linear, sodass sie gut von den Signalen der oszillierenden MB abgegrenzt werden können.

Eine Limitation von CEUS mit niedrigem MI ist die reduzierte Penetration, da der akustische Druck der Ultraschallwellen beim Passieren durch das Gewebe kontinuierlich abnimmt, die sogenannte Attenuation. Mit erhöhter Sendeleistung schwingen auch die MB vermehrt, wodurch sich theoretisch auch tiefere liegende Gewebsschichten untersuchen lassen. Steigert man die Sendeleistung zu sehr, schwingen die MB aber so

heftig, dass ihre Membranen reißen und sie platzen können (s. Abb. 3). Um dies und das damit verbundene Abreißen des Kontrastmittelsignals zu vermeiden, arbeitet man heute mit low MI-Imaging (77).

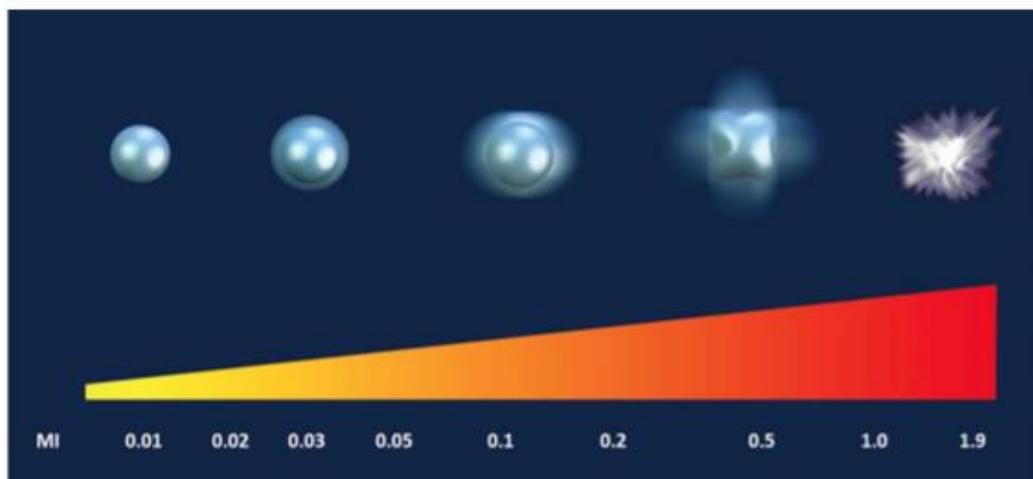


Abbildung 3: Schwingungsaktivität der Mikrobläschen bei verschiedenen mechanischen Indizes (79)

Aus: Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks.

Clin Hemorheol Microcirc. 2014;58(1):89-95; mit freundlicher Genehmigung von Dr. C. Greis

Die Zerstörung der MB mit hohem MI produziert ein hochintensives Signal, genannt „high MI imaging“. Dieses lässt sich auch ohne ein kontrastspezifisches Programm darstellen. Jedoch ist aufgrund der Zerstörung der MB keine kontinuierliche Untersuchung möglich (76). Einen Kompromiss stellt der Hochfrequenz-CEUS dar. Hohe Frequenzen bei gleichzeitig niedrigem MI bieten eine bessere Auflösung ohne Zerstörung der MB, jedoch auf Kosten der Penetrationstiefe (78). Um trotzdem ein entsprechendes Enhancement zu erreichen, können höhere Kontrastmittelmengen (höhere Menge an MB) erforderlich sein, da die Frequenzen höher sind als solche, bei denen die MB am stärksten schwingen (74).

Die Annahme, dass eine aktive vaskuläre Entzündung positiv mit dem Grad der Neovaskularisation der arteriellen Gefäße einhergeht, stellt die Grundlage für den Nutzen von CEUS in der Diagnostik der GGV dar (71). Coli *et al.* zeigten exemplarisch, dass das Kontrastmittel-Enhancement mit dem Grad der histologisch gesicherten Neovaskularisation und Entzündung von arteriosklerotischen Plaques nach Endarteriektomie korreliert (79). Diverse andere Fallbeschreibungen konnten verdeutlichen, dass Ultraschallkontrastmittel genutzt werden können, um den

gesteigerten Blutfluss und die Neovaskularisation in der Gefäßwand darstellen zu können (80). Plaques mit verstärkt hypoechogendem Signal, weisen dabei im CEUS einen höheren Grad an Neovaskularisation auf. Auch in Plaques mit einem größeren maximalen Durchmesser und damit höherem Stenosegrad des Gefäßes konnten mittels CEUS mehr Neovaskularisationen nachgewiesen werden (81).

Der durch CEUS visualisierte Grad der Neovaskularisation korreliert dabei auch mit der Entzündungsaktivität und dem erhöhtem Glukosemetabolismus, welche durch (18-FDG)-PET / PET-CT darstellbar sind (82). Das MB-Enhancement in der verdickten Gefäßwand ist vor diesem Hintergrund vereinbar mit der inflammatorischen Phase der TAK, welche mit Wandverdickung infolge myointimaler Hyperplasie und Neovaskularisation der verdickten Gefäßwand einhergeht (17, 18).

1.4.5 Klinische Aktivitätsbestimmung

Der breit etablierte, aber nie gegenüber einem Referenzstandard validierte NIH-Score definiert die klinische Aktivität nach *Kerr et al.* aufgrund von 4 Elementen: Systemische Symptome wie Fieber, erhöhte BKS, Zeichen der Ischämie (Klaudikationen, Pulslosigkeit, etc.) und typische angiografische Veränderungen. 60 Patient*innen wurden in dieser Studie über einen Zeitraum von 20 Jahren (Median 5,3 Jahre) beobachtet (36). Die aktive Phase ist definiert als Neuaufreten oder Zunahme von 2 oder mehr dieser Elemente. Somit wird ab einem Score von ≥ 2 eine Krankheitsaktivität angenommen.

Der Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) wurde entwickelt, um eine objektive Aussage zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit TAK zu ermöglichen (83). Der ITAS berücksichtigt den klinischen Verlauf der letzten drei Monate und ist ein etabliertes Werkzeug zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei TAK (10). Der Score wird anhand von 44 Items berechnet, welche größtenteils aus kardiovaskulären Symptomen wie Pulsdifferenzen oder Klaudikatio-Symptomatik bestehen. In den ITAS-A fließen zusätzlich zum ITAS2010 laborchemische Parameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP) mit ein. Der ITAS2010 und der ITAS-A sind die ersten validierten Scoring-Systeme zur Aktivitätsbestimmung spezifisch für die TAK. Von 176 Patienten*innen in der Studie von *Misra et al.* war der ITAS signifikant höher bei

Patient*innen mit aktiver als bei inaktiver Krankheit. Eine hohe Übereinstimmungsrate zwischen verschiedenen Untersuchern spricht laut den Autoren für eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (84).

In einer Validierungsstudie konnte die Korrelation zwischen höheren ITAS-Werten und Krankheitsaktivität bestätigt werden (85). Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), ein ursprünglich für Kleingefäßvaskulitiden etablierter Score, wurde in einigen Studien zur Aktivitätsbestimmung von TAK und RZA zur herangezogen. Aufgrund unterschiedlicher Organbeteiligungen im Vergleich zu GGV, konnte dieser jedoch nicht hierfür validiert werden (46).

1.5 Therapie

Basis jedes rationalen Therapieansatzes der TAK sollte es sein, sowohl die systemische als auch die vaskuläre Entzündung zu unterdrücken (86). Als Orphan Disease (engl. f. Waisenkrankheit oder dt.: seltene Krankheit: Prävalenz weniger als 5 pro 10.000 Einwohnern) ist das Evidenzlevel der Therapien der TAK niedrig und größtenteils das Ergebnis von offenen, unverblindeten Studien, Fallberichten und Expertenmeinungen.

Grundgerüst der Therapie sind Glukokortikoide (GK). Die initiale Dosis sollte 1 mg Prednisolonäquivalent /kg KG/Tag betragen und schrittweise verringert werden (87). Das initiale Ansprechen ist meist gut, Rezidive im Verlauf jedoch häufig. Zusätzlich sind Nebenwirkungen bei GK-Langzeittherapie wie Gewichtszunahme, Infektanfälligkeit oder Osteoporose schwerwiegend. Aufgrund dessen ist es in der Regel erforderlich, steroidsparende Immunsuppressiva (engl.: DMARD =disease modifying anti rheumatic drugs) einzuleiten. Methotrexat (MTX) ist ein preisgünstiges, leicht verfügbares und relativ sicheres Präparat, und deswegen nach wie vor die erste Wahl vieler Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung der TAK (64). Durchschnittlich erreichen 81 % der Patient*innen mit TAK unter MTX eine Remission (88). Mit Leflunomid kann ein durchschnittliches remissionsfreies Intervall von 9 Monaten bei 80 % der Fälle beobachtet werden. Langfristig ist eine Umstellung auf ein anderes DMARD jedoch meist notwendig (89, 90). In einer indischen Studie waren nach einem Jahr Therapie mit Azathioprin (AZA) die Akuten-Phase-Proteine signifikant gesunken, keine

unerwünschten Ereignisse traten ein und in angiografischen Kontrollen konnte bei keiner der Patienten*innen eine Progression der Läsionen festgestellt werden (91).

Aufgrund der granulomatösen Genese der TAK stellen TNF-Blocker die erste Therapie-Option unter den Biologika dar. In einer Pilotstudie an 15 Patient*innen gelang unter Etanercept (ETA) bei sieben Patient*innen und unter Infliximab (IFX) bei 8 Patienten*innen das Erreichen einer Remission. 10 von 15 Patient*innen konnten komplett auf GK verzichten (30). Die Analyse der Daten von 120 Patienten*innen ergaben, dass IFX der am häufigsten genutzte TNF-Blocker ist, gefolgt von ETA und Adalimumab (ADA). Das Gesamtansprechen in dieser Studie war 80 %. Bei 40 % der Patienten*innen konnten die Steroiddosis gesenkt oder ganz ausgelassen werden (92). *Mekinian et al.* untersuchten 49 Patient*innen unter TNF-Blocker Therapie. Bei 91 % kam es innerhalb von drei Jahren nicht zu einem Rezidiv, jedoch musste bei 40 % das Biologikum gewechselt werden. Insgesamt konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich von rezidivfreier Zeit gegenüber anderen Immunsuppressiva beobachtet werden (93).

Angesichts der Tatsache, dass IL-6 eine signifikante Rolle in der Pathogenese der TAK spielt, erscheint Tocilizumab (TCZ) als IL-6 Rezeptorblocker als vielversprechende Therapiealternative (94). Ein Nachteil von TCZ ist jedoch, dass der durch die Blockade von IL-6 das CRP nicht mehr als verlässlicher Entzündungsmarker genutzt werden kann (95). Eine multizentrische Studie des französischen TAK-Netzwerks stellte ähnliche Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit, rezidivfreiem Überleben und Komplikation bei Patienten*innen mit TCZ verglichen mit solchen unter TNF-Blocker Therapie fest (93). Neben guten steroidsparenden Eigenschaften ist das rezidivfreie Überleben mit 80 % unter TCZ signifikant höher verglichen mit 50 % unter konventioneller DMARD Therapie (96). In der ersten randomisierten, placebokontrollierten, doppelblind-Phase-3-TCZ-Studie konnte der primäre Endpunkt nicht erreicht werden: Die Zeit bis zum Rezidiv unterschied sich nicht signifikant zwischen der TCZ-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Die Autoren schlussfolgerten dennoch, auch angesichts zweier bereits erfolgreich durchgeföhrter Studien bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von TCZ in der Behandlung der RZA, dass TCZ zur Einsparung der Steroiddosis bei TAK erfolgreich eingesetzt werden könnte (97). Diese Vermutung konnte in der anschließenden open-label Studie bestätigt werden: Patienten*innen, welche die Doppelblindphase absolvierten, wurden danach bis zu 96 Wochen größtenteils erfolgreich mit TCZ

behandelt, wodurch die tägliche Steroiddosis um bis zu zwei Dritteln gesenkt werden konnte. Nur 14,3 % zeigten in der Bildgebung eine Progression, wovon jedoch 75 % keinerlei klinische Symptome aufwiesen. Dies bestätigt die Notwendigkeit Patienten*innen unter Therapie regelmäßig mittels bildgebender Verfahren auf eine potentielle Progression zu überwachen (98).

Auch das Fusionsprotein Abatacept (ABA) in der Therapie der TAK erprobt. Dieses weist im Vergleich eine höhere Affinität zu Antigen-präsentierenden-Zellen als die Th1-Lymphozyten auf und inhibiert somit deren Aktivierung. In einer prospektiven, kontrollierten Studie wurden nach 12 Wochen intravenöser Prednisolontherapie die Patient*innen in einen ABA-Arm und einen Placebo-Arm randomisiert. Die Resultate waren jedoch enttäuschend: Der primäre Endpunkt einer Rezidivfreiheit nach 12 Monaten Therapie wurde nur von 22 % der Patient*innen ABA-Gruppe, aber von 40 % der Placebo-Gruppe erreicht (99).

Revaskularisation mittels Bypassoperation, Ballonangioplastie, Stentimplantation oder Stentgraft-Implantation stellt eine Option in der chronischen Phase der TAK zur Behandlung kritischer Organ- bzw. Extremitätenischämien dar. Der Erfolg ist dabei abhängig vom Ort der Läsion, ihrer Länge und dem Stenosegrad (86). Dabei sollten die Eingriffe primär in der inaktiven Phase erfolgen, also nach Etablierung einer suffizienten immunsuppressiven Therapie. Offen chirurgische Eingriffe weisen eine höhere perioperative Komplikationsrate als endovaskuläre Eingriffe auf, sind langfristig aber mit einer geringeren Restenoserate assoziiert (100).

1.6 Prognose und Komplikationen

Kerr et al. berichteten 1994 in der Studie des National Institute of Health, dass 74 % der TAK Patient*innen durch die Krankheit funktional eingeschränkt sind, 47 % sogar dauerhaft berufsunfähig (36). Laut Daten einer aktuelleren amerikanischen Kohorte sind zwei Drittel durch die Krankheit in ihren täglichen Aktivitäten deutlich eingeschränkt und ein Viertel der Patient*innen ist arbeitsunfähig (101). Die Mortalität von TAK-Patient*innen ist im Vergleich zu Gesunden um 2,7 erhöht. 81 % der Todesfälle sind kardiovaskulären Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Mesenterialinfarkten oder der Ruptur von Aortenaneurysmen zuzuschreiben. Menschen kaukasischer Herkunft weisen

eine höhere Mortalität als andere Ethnien auf, sind jedoch auch häufiger Raucher und älter bei der Diagnosestellung. Ältere Studien berichteten von höheren Mortalitätsraten, was die in den letzten Jahrzehnten eingetretenen Verbesserungen in Diagnostik und Therapie, auch durch Biologika, wiederspiegelt (102).

2 Zielsetzung

Die Takayasu Arteriitis ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunkrankheit der großen Arterien, welche in vielen Fällen auch unter Therapie weiter voranschreitet. Um langfristig Folgeschäden zu vermeiden, sind engmaschige Kontrollen notwendig. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sowie die Beurteilung des Verteilungsmusters und des Ausmaßes struktureller Schäden der betroffenen Gefäßabschnitte sind essentiell für das Monitoring der Therapie der TAK. Vor dem Hintergrund der Unzuverlässigkeit der Akute-Phase-Proteine, des Fehlens spezifischer Biomarker und den Limitationen schnittbildgebender Verfahren ist die Beurteilung der tatsächlichen vaskulären Inflammation in der Therapiekontrolle der TAK überaus herausfordernd (86). Konventioneller Ultraschall besitzt unbestreitbar einen hohen Stellenwert in der Diagnose und Verlaufskontrolle der TAK, seine Rolle in der Aktivitätsbestimmung ist jedoch nicht eindeutig geklärt. Während CEUS in anderen medizinischen Disziplinen bereits erfolgreich genutzt wird, ist die Anwendung bei TAK noch unzureichend untersucht. Fallberichte und Fallserien legen einen potentiellen Zusatznutzen dieses bildgebenden Verfahrens in der Aktivitätsbeurteilung der TAK nahe. Jedoch wurde bislang lediglich die Anwendung von CEUS im Bereich der Karotiden evaluiert (17, 63, 103-105).

Vor diesem Hintergrund sollen folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit behandelt werden:

- 1) Welchen diagnostischen Stellenwert hat die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der supraaortalen Arterien (A. carotis communis; A. subclavia/axillaris) in der Aktivitätsbestimmung der TAK?
- 2) Welchen zusätzlichen Stellenwert hat der CEUS der supraaortalen Arterien (A. carotis communis; A. subclavia/axillaris) in der Aktivitätsbestimmung der Takayasu Arteriitis?
- 3) Korrelieren die CEUS-Befunde der supraaortalen Arterien (A. carotis communis; A. subclavia/axillaris) mit klinischen und laborchemischen Kriterien der Krankheitsaktivität der TAK?

3 Methodik

3.1 Patient*innenkollektiv

CEUS wurde ab 01/2017 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München bei allen Patient*innen mit Verdacht auf oder bereits diagnostizierter TAK zusätzlich zu B-Bild-Ultraschalluntersuchung und FKDS der supraaortalen Arterien routinemäßig durchgeführt. Die Patient*innen wurden sowohl aus der Rheumaeinheit, als auch aus der Sektion Angiologie rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen, bei denen gemäß der ACR-Klassifikation (≥ 3 von 6 Kriterien erfüllt) eine TAK vorlag. In mindestens einem Gefäßsegment musste ein verdickter IMD-Komplex von mindestens 1,5 mm nachweisbar sein. Schnittbildgebende Verfahren wie MRA/CTA erfolgten zum arteriographischen Nachweis typischer Gefäßveränderungen der Aorta, der aortalen Äste oder der großen proximalen Extremitätenarterien zeitnah zu den Ultraschalluntersuchungen, um die Diagnose TAK zu sichern.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, bei denen nur inkomplette Informationen zu Anamnese und körperlicher Untersuchung bzw. keine aktuellen (älter als 4 Wochen) oder nur inkomplette Laborwerte zum Zeitpunkt der Bildgebung vorlagen. Drei Patientinnen mit einer isolierten Beteiligung der Aorta im Rahmen einer Aortitis, isolierten ostiale Läsionen der supraaortalen Äste und/oder infradiaphragmale Läsionen, wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei diesen keine Beteiligung der dem CEUS zugänglichen Arterien (A. carotis communis, A. subclavia/axillaris) vorhanden war. CEUS Untersuchungen, die innerhalb von 3 Monaten nach einer Intensivierung der medikamentösen Therapie stattfanden, wurden ebenso ausgeschlossen.

In die Analyse gingen schließlich die Untersuchungsergebnisse von 16 Patientinnen ein. Davon wurden jeweils 8 Frauen einmalig und 8 Frauen mehrmals untersucht.

3.2 Datenerfassung

Folgende klinische Daten von an der Med. Klinik und Poliklinik IV behandelten Patient*innen mit TAK, die ab 01/2017 eine oder mehrere spezifische CEUS-Untersuchungen erhielten, wurden auf Basis der digitalisierten Akten erfasst:

Tabelle 8: Übersicht zu Art und Umfang der erfassten klinischen Daten

Demographische Daten
Diagnosedatum
Datum der klinischen und sonographischen Diagnostik
Klinische Symptomatik
Routinelaborwerte
NIH und ITAS2010(a) Score
Physicians Global Assessment (PGA)
Steroiddosis bei US-Untersuchung
Beginn und Dauer der Steroidtherapie
Konventionelle Immunsuppressiva zum Zeitpunkt der US-Untersuchung
Biologische Therapien zum Zeitpunkt der US-Untersuchung
Anzahl der sonographisch sichtbaren Läsionen
Mittels CEUS untersuchter Gefäßabschnitt
Intima Media-Dicke der für die CEUS-Analyse herangezogenen Arterie
Tiefe der für die CEUS-Analyse herangezogenen Arterie im Gewebe
Qualität der CEUS-Videoaufnahme
Ausprägung des Kontrastmittel-Enhancements in der Gefäßwand (visuelle Analyse)
Diagnostische Sicherheit der visuellen Einschätzung des Kontrastmittel-Enhancements in der Gefäßwand
Übereinstimmung der Untersucher in der visuellen Einschätzung des Kontrastmittel-Enhancements in der Gefäßwand
Zusätzliche Schnittbildgebung

3.3 Untersuchungsverfahren

Alle Patient*innen wurden Anhand eines standardisierten Protokolls klinisch und sonographisch untersucht.

3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese und körperliche Untersuchung wurde von den behandelnden Ärzten der medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität Münchens (Sektion Angiologie, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie) durchgeführt und in

Arztbriefen oder Verlaufsberichten protokolliert. Es handelte sich dabei sowohl um Erst- als auch Kontrolluntersuchungen. Bei der Auswertung fanden die in Tabelle 9 zusammengefassten Parameter Beachtung:

Tabelle 9: Erfasste Symptome und klinisch-angiologische Untersuchungsbefunde

Systemische Symptome

- Fieber
- Gewichtsverlust
- Kältegefühl
- Müdigkeit / Schwächegefühl
- Nachtschweiß

Kraniale Symptome

- Kopfschmerzen
- Kieferclaudicatio
- anhaltende oder permanente Sehstörungen

Myalgien

Ischämiezeichen

- Raynaud-Symptomatik
- Dysästhesien (Kribbeln, Taubheit)

Extremitätenclaudicatio

Kardiale Symptome

- Schwindel / Synkopen
- Dyspnoe
- Thorakales Druckgefühl

Carotidynie

Abdominelle Symptome

- Bauchschmerzen

Rückenschmerzen

Vaskuläre Untersuchungsbefunde

- arterielle Strömungsgeräusche
- Puls – und Blutdruckunterschiede (rechter Arm vs. Linker Arm)
- Neuaufgetretene Pulslosigkeit

3.3.2 Labordiagnostik

Bei allen Patienten fanden im engen zeitlichen Zusammenhang (maximal 4 Wochen vor bzw. nach der US-Untersuchung) Routineblutuntersuchungen statt.

Die Untersuchungen der Blutproben erfolgten im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der LMU. Von besonderer Bedeutung waren hierbei die Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie das CRP, da beide Parameter etabliert sind in der Beurteilung der Krankheitsaktivität von Patient*innen mit TAK (59). Die BSG wurde nach der Methode von Westergren aus EDTA-Blut bestimmt. Dabei gelten Werte von 20mm in der ersten Stunde als normal. Werte ab 50 mm in der ersten Stunde sind stark auffällig. Ab > 90 mm in der ersten Stunde spricht man von einer sogenannten Sturzsenkung. Das CRP wurde mittels Immuno-Assay aus dem Serum bestimmt. Der Referenzbereich für Erwachsenen liegt bei $\leq 0,5 \text{ mg/dl}$.

3.3.3 Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung

Im Rahmen der Studie wurden FKDS und B-Bild Sonografien bei jeder CEUS-Kontrolluntersuchung durchgeführt. Dadurch konnten neue Läsionen in zuvor nicht betroffenen Gefäßregionen oder die Progression einer Gefäßläsion mit Zunahme der Gefäßwanddicke präzise detektiert werden. Die Ergebnisse flossen u.a. in die Erhebung des NIH-Scores ein.

Mittels eines GE LOGIQ E9 (General Electrics, Deutschland, München) Ultraschallgeräts und eines Breitbandschallkopfes (6-15 MHz) wurden in liegender Patientenposition nach einem standardisierten Protokoll die A. carotis communis, A. subclavia und A. axillaris bds. untersucht. Im B-Bild wurde die Dicke des Intima-Media-Komplexes nach etablierten Standards gemessen (106). Um in die Studie aufgenommen zu werden, war eine Mindestdicke von 1,5 mm in mindestens einem der dem CEUS zugänglichen Gefäßsegmente (A. carotis communis, A. subclavia, A. axillaris) notwendig.

Für die Aufnahme der CEUS-Videosequenzen wurden diejenigen Gefäßabschnitte mit der am stärksten ausgeprägten Wandverdickung, also der maximalen Intima-media-Dicke (mIMD), jeweils gemessen an der schallkopffernen Gefäßwand, ausgewählt (71). Es wurden 2,4 ml Kontrastmittel (Sonovue, Bracco Imaging, Mailand, Italien), gefolgt von 10 ml einer isotonischen Kochsalzlösung, über eine kubitale Vene injiziert. Maximal zwei Gefäßabschnitte wurden pro Sitzung untersucht.

Die Analyse der zuvor aufgenommenen Videosequenzen erfolgte durch zwei in der CEUS-Diagnostik erfahrene, gegenüber den klinischen Daten verblindete Untersucher. Die Qualität der Videoaufnahme wurde auf einer Likert-Skala mit 4 Punkten bewertet: 1 = schlecht; 2 = adäquat; 3 = gut; 4 = exzellent. Ebenso wurde die diagnostische Sicherheit wie folgt bewertet: 1 = schlecht, genaue Diagnose nicht möglich; 2 = adäquat, Auswertung wichtiger Befunde möglich; 3 = gut, definitive Diagnose möglich; 4 = exzellent, genaue Diagnose möglich.

Die Neovaskularisation der verdickten Gefäßwände wurde anhand des Kontrastmittelenhancements der Microbubbles in der schallkopfnahen Arterienwand gemäß vorhergehender Studien wie von *Germano et al.* folgendermaßen bewertet: Grad 0 = keine Vaskularisation (keine oder nur vereinzelte Microbubbles in der Arterienwand sichtbar), Grad 1 = moderate Vaskularisation (beschränkte Anzahl von Microbubbles in der Arterienwand sichtbar), Grad 2 = erhebliche Vaskularisation (große Anzahl von Microbubbles in der Arterienwand sichtbar) (104). Im Falle unterschiedlicher Bewertungen der Videosequenzen durch die zwei Untersucher wurde nach erneuter, gemeinsamer Ansicht der betreffenden CEUS-Videosequenz ein Konsens erzielt, der dann als maßgeblich für die Analyse angesehen wurde. Wenn mehrere Segmente pro Patientin untersucht wurden, wurde das Segment mit der höchsten KM-Aufnahme gewertet.

3.3.4 Aktivitätsscoring

Zusätzlich zur Analyse der Videosequenzen wurde die klinische Aktivität der Takayasu-Arteriitis anhand von 3 etablierten, quantitativen Scoringssystemen (s. Unterkapitel 1.4.5 der Einleitung) bewertet:

- NIH (36)
- ITAS2010 (84)
- ITAS-A (84)

Hinzu kommt das Physician Global Assessment (PGA), welches anhand der vorliegenden Symptomatik, Diagnostik und Anamnese die Krankheitsaktivität in zwei Kategorien einschätzt: Aktiv oder inaktiv. Der NIH wurde anhand von Daten aus den Arztbriefen bzw. Verlaufsberichten, die innerhalb eines Monats vor oder nach der US-Untersuchung liegen erhoben. Aufgabe des ITAS ist es, Krankheitsmanifestationen der TAK zu erfassen, welche in den letzten 3 Monaten vor der Untersuchung neu aufgetreten sind oder zugenommen haben. Jedoch dürfen diese nur gewertet werden, wenn sie eindeutig der Takayasu-Arteriitis zugeordnet werden könnten. Der ITAS2010 Bogen enthält 44 Items in 6 organbasierten Gruppen. Das kardiovaskuläre System stellt mit 33 Items die wichtigste dar. Die vier Hauptpunkte des kardiovaskulären Systems sind Strömungsgeräusche, Pulsdifferenz, Pulslosigkeit und Claudikatio-Beschwerden. Diese haben jeweils Unterpunkte wie z.B. Strömungsgeräusche der Karotiden, welche zusätzlich mit einem Punkt gewertet werden. Jedes Item wird mit einem Punkt bewertet. Die sieben Hauptmerkmale werden mit 2 Punkten bewertet, während alle weiteren Items mit nur einem Punkt gewertet werden (84):

Tabelle 10: Hauptmerkmale des ITAS

Bluthochdruck
Schlaganfall
Strömungsgeräusche
Seitendifferenz der Pulse
Pulsverlust
Klaudikationen
Karotidynie

Des Weiteren werden zur Berechnung des ITAS-A als Repräsentanten der Akuten Phase auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das CRP hinzugezogen. Krankheitsaktivität wird ab Wert von 5 oder höher angenommen.

Der ITAS-2010 und ITAS-A wurde anhand der klinischen Daten errechnet.

Für die vorliegende Studie wurde die gemäß PGA binäre Einteilung der Krankheitsaktivität in aktiv versus inaktiv um eine dritte Kategorie ergänzt; die der subklinisch aktiven Patient*innen. Klinisch aktiv wurden Patient*innen eingeordnet, bei

denen zusätzlich zu bestehender Symptomatik neue oder progrediente Läsionen nachweisbar sind, sowie eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie im Verlauf erfuhrten. Diese erzielten einen NIH ≥ 2.

Als subklinisch aktiv wurden Patient*innen eingestuft, welche zwar asymptomatisch waren, bei denen jedoch im Ultraschall oder in schnittbildenden Verfahren neue oder progrediente Läsionen nachweisbar waren, sodass eine Therapieeskalation resultierte. Diese erzielten einen NIH von 1.

Asymptomatische Patient*innen ohne Nachweis von Gefäßläsionen bzw. deren Progression, also auch ohne Eskalation der Therapie, wurden mit einem NIH von 0 als inaktiv eingestuft.

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Programms SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Windows ausgewertet. Es erfolgte eine Korrelationsanalyse bildgebender Befunde gegenüber laborchemischen Entzündungsmarkern und klinischen Aktivitätsscores (Vergleich ordinalskalierter und kontinuierlicher Variablen mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman). Die Bestimmung der diagnostischen Güte des CEUS für die Detektion der klinischen aktiven Vaskulitis auf Basis der o.g. Scoring-Systeme erfolgte mittels einfacher Vierfelder-Tafeln (Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert der visuell abgeschätzten, und gemäß der in 2.3.3 aufgeführten Skala semiquantitativ erfassten Kontrastmittelaufnahme). Die diagnostische Güte der Intima-Media-Dickenbestimmung wurde mittels Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurvenanalyse beurteilt und hier verglichen gegenüber CRP und BKS. Univariate Vergleiche wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Die Übereinstimmung bzw. das Fehlen einer Übereinstimmung der CEUS-Videosequenzanalyse der beiden verblindeten Untersucher (Interrater-Reliabilität), wurde mittels Cohens Kappa-Statistik beurteilt. Die Resultate für kategoriale Variablen sind wiedergegeben in Prozentwerten (absoluten Zahlen), solche für kontinuierliche Variablen als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Als statistisch signifikant gewertet wurden zweiseitige p-Werte < 0,05.

3.5 Eigenanteil an der Durchführung der Studie

Der Eigenanteil an der Studiendurchführung beinhaltete zuvorderst die Erfassung aller studienrelevanten Patient*innen- bzw. Untersuchungsdaten, daneben die Mitarbeit bei der Durchführung und Interpretation der statistischen Auswertung der erhobenen Daten. Darüber hinaus erfolgte die Mitarbeit bei Erstellung und Revision eines wissenschaftlichen Manuskripts zur Veröffentlichung in einer „peer-reviewed“ Fachzeitschrift. Im Rahmen der Promotionsarbeit erfolgte schließlich wiederholt die Hospitation bei CEUS-Untersuchungen an TAK-Patientinnen.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Patientinnen

Insgesamt wurden 40 Untersuchungen bei 16 Patientinnen durchgeführt, mit im Schnitt 2,4 Untersuchungen pro Patientin (Spannweite 1 - 7). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der CEUS-Untersuchung betrug 30,6 Jahre (Spannweite 17- 46 Jahre), bei klinisch aktiver Erkrankung 26,7 Jahre und 32,5 Jahre bei klinisch inaktiver Erkrankung. Die Zeit zwischen Diagnosestellung und CEUS-Untersuchung betrug im Mittelwert (MW) 48,8 Monate mit einer Standardabweichung (SD) von \pm 38,1 Monaten. Die Zeit zwischen Beginn der Therapie und der CEUS-Untersuchung lag im Mittel bei 44,4 Monaten mit einer SD von \pm 37,2 Monaten. Zwischen Entnahme der Blutproben und der CEUS-Untersuchung lagen im Schnitt 7 Tage (SD \pm 11 Tage). 13 MRT/CT und 1 PET/CT erfolgten bei den Patientinnen in einem Zeitraum von 2 Jahren.

Siebenundzwanzig Fälle wurden als klinisch inaktiv eingestuft und 13 Fälle als klinisch aktiv. Vier dieser Fälle wiesen einen subklinischen Krankheitsfortschritt auf (neue Gefäßläsionen bei einem NIH < 2). Im Mittelwert betrug der NIH 0,6 mit einer SD von \pm 0,9. Aktive Patientinnen wiesen einen mittleren Wert von 1,7 (SD \pm 0,8) und inaktive einen mittleren Wert von 0 (SD \pm 0,2) auf. Dabei korrelierte der NIH-Score mit dem ITAS-2010 und dem ITAS-A Score: Der Korrelationskoeffizient betrug respektive 0,90 und 0,87. Alle vom PGA als aktiv eingestuften Patientinnen wiesen einen ITAS-2010 von mindestens 2 Punkten auf, während keiner der als inaktiv eingestuften Fälle einen Wert von mehr als 0 hatte. Dies war auch im Rahmen von mehreren Untersuchungen im Verlauf der Fall, bei denen Patientinnen zu Beginn als aktiv und später unter Therapie als inaktiv beurteilt wurden. Der CRP-Wert war insgesamt in 17 Fällen über den Referenzbereich erhöht. Im Mittel betrug der Wert bei allen Patientinnen 0,44 mg/dl mit einer SD von 0,44. Die BKS betrug im Mittel 9,7 mm/h mit einer SD von 7. In 4 Fällen war die BKS nicht bestimmt worden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patientinnen in 25 Fällen unter Prednisolontherapie mit einer Höchstdosis von 40 mg pro Tag, bei einer durchschnittlichen Dosis von 6,9 mg und einer SD von \pm 9,6 mg. In 23 Fällen wurde zusätzlich zum Prednisolon ein DMARD eingenommen. 11 Patientinnen wurden ohne Steroide und nur mit einem DMARD oder einem Biologikum therapiert. Alle als aktiv eingestuften Patientinnen erhielten ein Biologikum. Insgesamt waren zum

Zeitpunkt der Untersuchung in 4 Fällen die Patientinnen ohne systemische Therapie. Diese 4 Fälle wurden allesamt als inaktiv eingestuft. Die klinischen Charakteristika sind in Tabelle 11 und die verschiedenen Therapieschemata in Abbildung 4 zusammengefasst:

Tabelle 11: Klinische Charakteristika der Kohorte

Variabel	Ges. Kohorte	Aktiv	Inaktiv	p-Wert
Alter (Jahre, MW ± SD)	30,6 ± 9,8	26,7 ± 8,3	32,5 ± 9,9	0,04
Zeit seit der Diagnose (Monate, MW ± SD)	48,8 ± 38,1	46,6 ± 42,5	49,8 ± 36,6	0,41
NIH-Score (MW, ± SD)	0,6 ± 0,9	1,7 ± 0,8	0 ± 0,2	< 0,01
ITAS-2010-Score (MW ± SD)	1,1 ± 1,9	3,0 ± 2,4	0,2 ± 0,4	< 0,01
ITAS-A-Score (MW ± SD)	1,5 ± 2,3	3,7 ± 2,8	0,4 ± 0,7	< 0,01
Therapie mit Prednisolon (n, %)	25 (62,5)	8 (61,5)	17 (63,0)	1,0
Tägliche Prednisolondosis (MW in mg, SD)	6,9 ± 9,6	8,2 ± 11,3	6,2 ± 8,8	0,71
CRP (mg/dl, ± SD)	0,44 ± 0,44	0,61 ± 0,55	0,35 ± 0,35	0,24
BKS (mm/h, ± SD)	9 ± 7	12 ± 7	8 ± 7	0,02
Therapie mit DMARD (n, %)	30 (75)	11 (84,6)	19 (70,4)	0,45
Therapie mit Biologika (n, %)	31 (77,5)	13 (100)	18 (66,7)	0,02

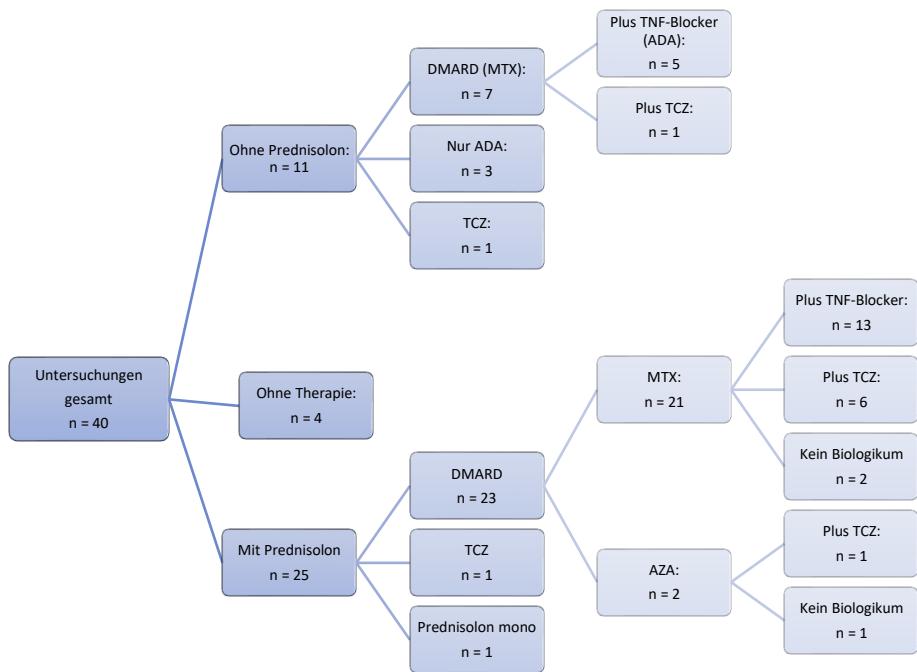


Abbildung 4: Variabilität der Therapieregimes bei den untersuchten Fällen.

4.2 Konventioneller Ultraschall und Krankheitsaktivität

Insgesamt wurden in 40 Untersuchungen 48 Arteriensegmente untersucht, dabei mit 20 Untersuchungen (41,6 %) die ACC rechts am häufigsten. Die Gesamtverteilung der untersuchten Gefäßsegmente ist in Abbildung 5 dargestellt.

Im Mittel lagen die Gefäße 16 mm (Spannweite 8 mm – 30 mm) tief im Gewebe, wobei die A. axillaris rechts mit einer mittleren Tiefe von 25,6 mm (± 1) am tiefsten und die A. carotis communis rechts mit 11,8 mm am oberflächlichsten lag. Die mIMD betrug $2,5 \pm 0,6$ mm für die gesamte Kohorte. Tabelle 12 stellt eine Übersicht der untersuchten Gefäßabschnitte mit den erhobenen Werten respektive dar. Bei den als aktiv eingestuften Patientinnen war die mIMD im Mittel mit $2,9 \pm 0,6$ mm signifikant höher ($p < 0,01$) als bei den als inaktiv eingestuften Patientinnen mit $2,2 \pm 0,5$ mm.

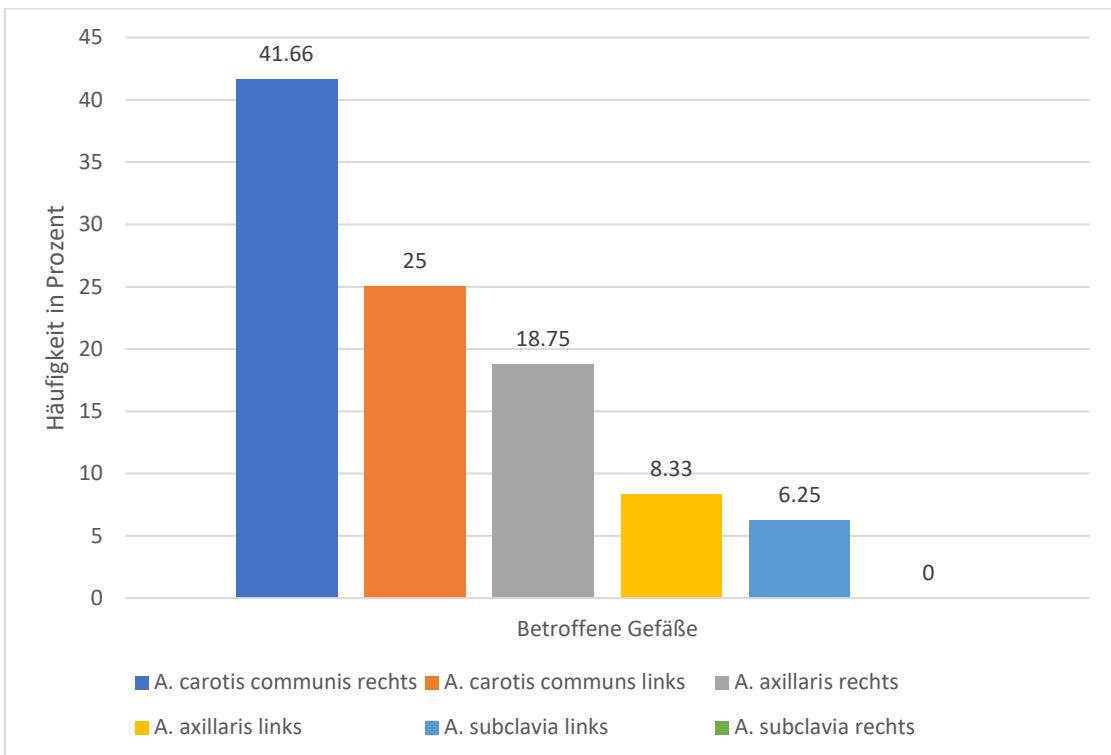


Abbildung 5: Prozentuale Häufigkeiten der Untersuchung verschiedener Arteriensegmente

Tabelle 12: Mittlere Intima-Media Dicke und Tiefe im Gewebe der jeweiligen untersuchten Gefäßabschnitte.

Gefäß	IMD in mm, MW ± SD	Tiefe in mm, MW ± SD
A. carotis communis rechts	2,4 (0,6)	11,8 (4,9)
A. carotis communis links	2,3 (0,5)	15 (5,1)
A. axillaris rechts	2,3 (0,7)	25,6 (6,7)
A. axillaris links	1,8 (0,2)	15 (4,9)
A. subclavia links	3,3 (1,0)	25 (1,0)

Die Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (Receiver-operator-characteristics, kurz ROC) zeigt, dass die mIMD-Messung eine höhere Genauigkeit bei der Unterscheidung von aktiver und inaktiver Krankheit aufweist als die Bestimmung der systemischen Entzündungssparameter: Area under the curve (AUC) mIMD 0,83, CRP 0,64, BKS 0,74. Auf Basis der ROC-Kurven-Analyse fand sich ein mIMD-Schwellenwert von $\geq 2,7$ mm, der mit einer Sensitivität und Spezifität von 69,2 % und 88,9 % aktive von inaktiven Fällen diskriminieren ließ.

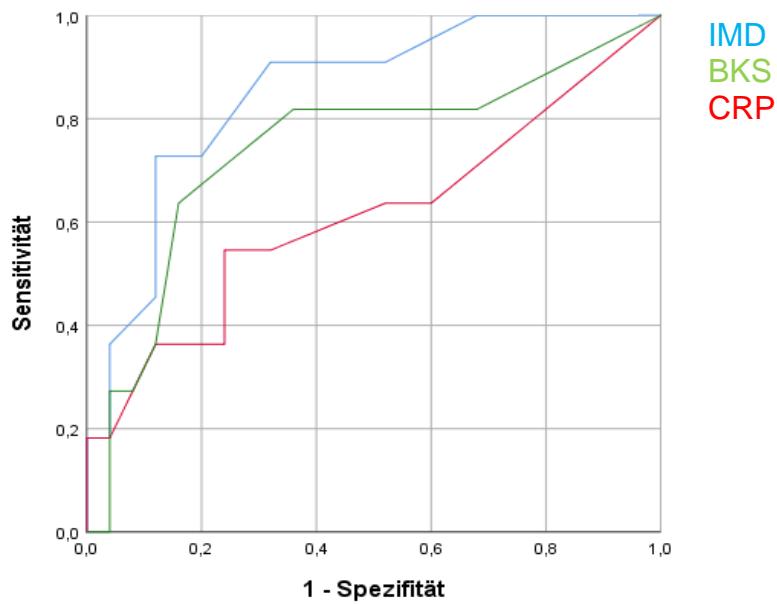


Abbildung 6: Die Grenzwertoptimierungskurve zeigt die diagnostische Genauigkeit von mIMD, BKS und CRP zur Bestimmung der Krankheitsaktivität

Wie in Tabelle 13 dargestellt, konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen erhöhter mIMD und Krankeitsaktivitätsscores festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient für mIMD/NIH betrug 0,49 und für mIMD/ITAS-2010 0,41 ($p < 0,01$), entsprechend einer moderaten positiven Korrelation. Auch korrelierten erhöhte mIMD-Werte mit den Werten für das CRP: Der Korrelationskoeffizient betrug hier 0,50 ($p < 0,01$).

Tabelle 13: Korrelation zwischen mIMD und klinischen Werten

Klinische Werte	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (p-Wert)
CRP	0,5	< 0,01
BKS	0,08	0,57
NIH	0,49	< 0,01
ITAS-2010	0,41	< 0,01
ITAS-A	0,51	< 0,01
DPD	0,26	0,06

Hingegen korrelierten die mIMD-Werte nur sehr schwach und auch nicht statistisch signifikant mit den gemessenen BKS-Werten. Die tägliche Prednisolondosis (daily

prednisolon dose; DPD) korrelierte ebenfalls nicht signifikant mit den mIMD Werten. Die Korrelation beider Entzündungsmarker sind folgend in Abbildung 7 und 8 als Punktdiagramme dargestellt.

Abbildung 7: Korrelation zwischen CRP und mIMD

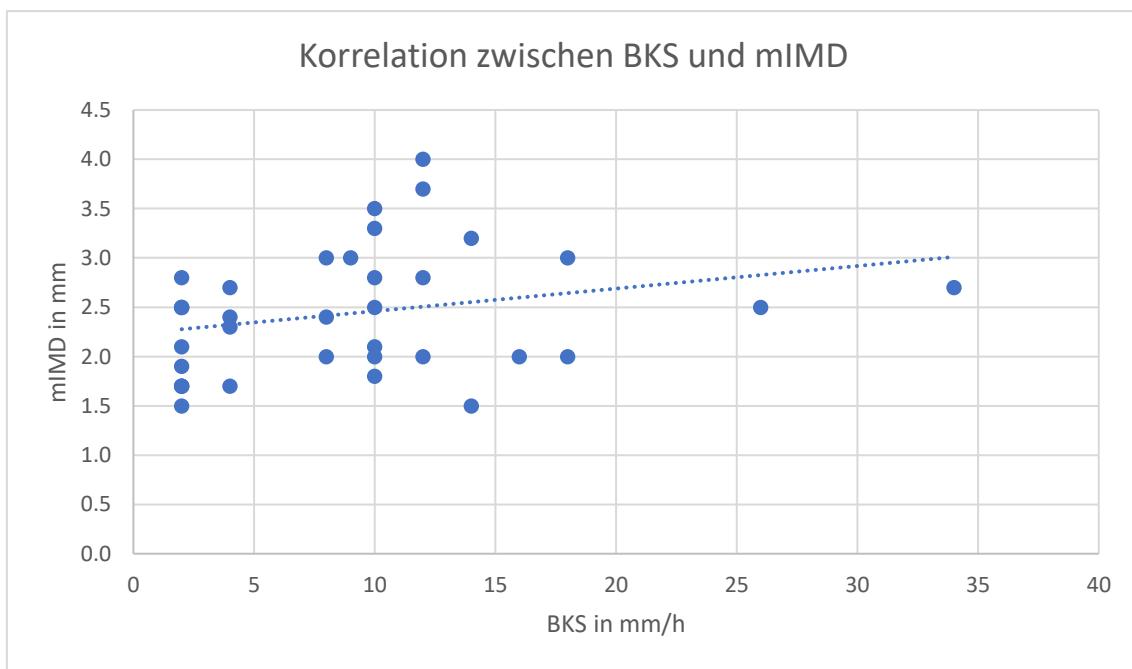
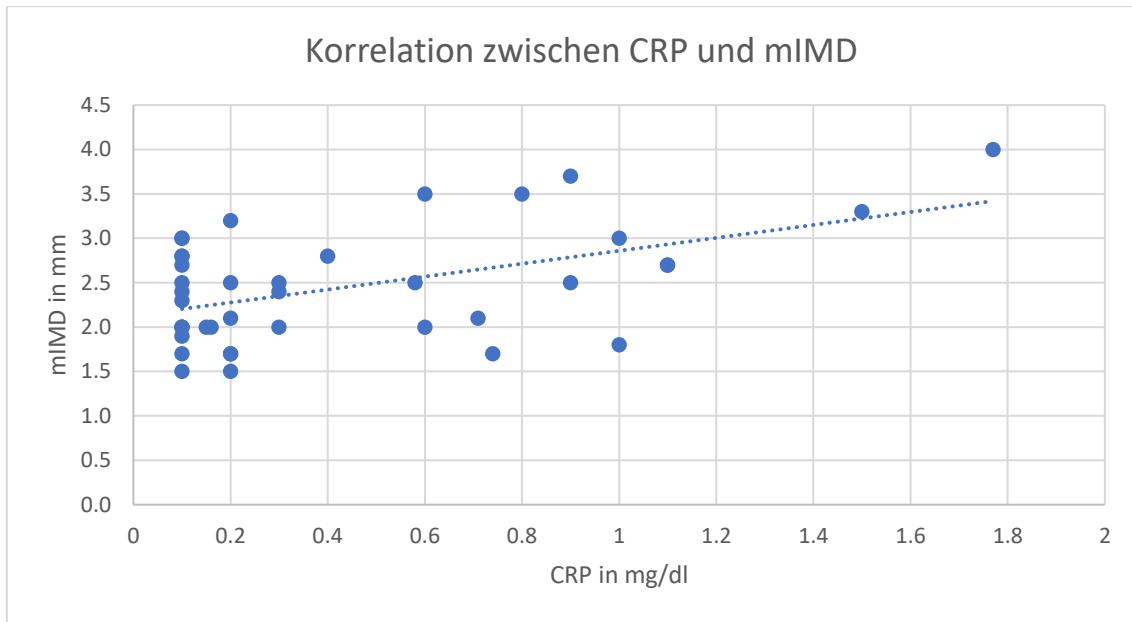


Abbildung 8: Korrelation zwischen BKS und mIMD

4.3 Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS) und Krankheitsaktivität

Insgesamt wurden 48 Videosequenzen von 40 CEUS-Untersuchungen bewertet. Davon wurden acht Untersuchungen gemäß visueller Analyse mit Grad 2, 15 Untersuchungen mit Grad 1 und 24 Untersuchungen mit Grad 0 kategorisiert. Abbildung 9 veranschaulicht die unterschiedlichen Ausprägungen der Gefäßwandanreicherungen im CEUS von Grad 0 bis Grad 2-Enhancement.

Die mit Grad 2 bewerteten Sequenzen stammten ausschließlich von Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch aktiv waren. Zwei der acht mit Grad 2 bewerteten Läsionen stammen von Patientinnen mit subklinischer Aktivität. Eine Grad 1-Anreicherung wurde sowohl bei 10 klinisch inaktiven als auch bei 5 klinisch aktiven Patientinnen festgestellt; von letzteren wiesen zwei Patientinnen zum Untersuchungszeitpunkt subklinische Krankheitsaktivität auf. Um zwischen aktiver und inaktiver Krankheit zu unterscheiden, hatte die Anreicherung Grad ≥ 1 oder Grad 2 eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100 % / 63 % und 61,5 % / 100 %. Eine Grad 0-Anreicherung war ausschließlich bei klinisch inaktiven Patientinnen zu beobachten.

Die gemessenen mIMD-Werte unterschieden sich signifikant zwischen den drei Gruppen; die mittleren Werte für die mIMD lag war bei Patientinnen mit Grad 0-Anreicherung dabei signifikant niedriger ($p < 0,01$) als bei Patientinnen mit Grad 1 oder Grad 2-Anreicherung (Abb. 10, Tabelle 14). Patientinnen mit Enhancement Grad 0 wiesen eine durchschnittliche mIMD von $2,1 \pm 0,4$ mm, Patientinnen mit Enhancement Grad 1 eine mIMD von $2,7 \pm 0,7$ mm und Patientinnen mit Enhancement Grad 2 die höchste mIMD von $2,9 \pm 0,5$ mm auf. Die Korrelation zwischen mIMD und CEUS-Enhancement war mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,95 sehr hoch ($p < 0,01$).

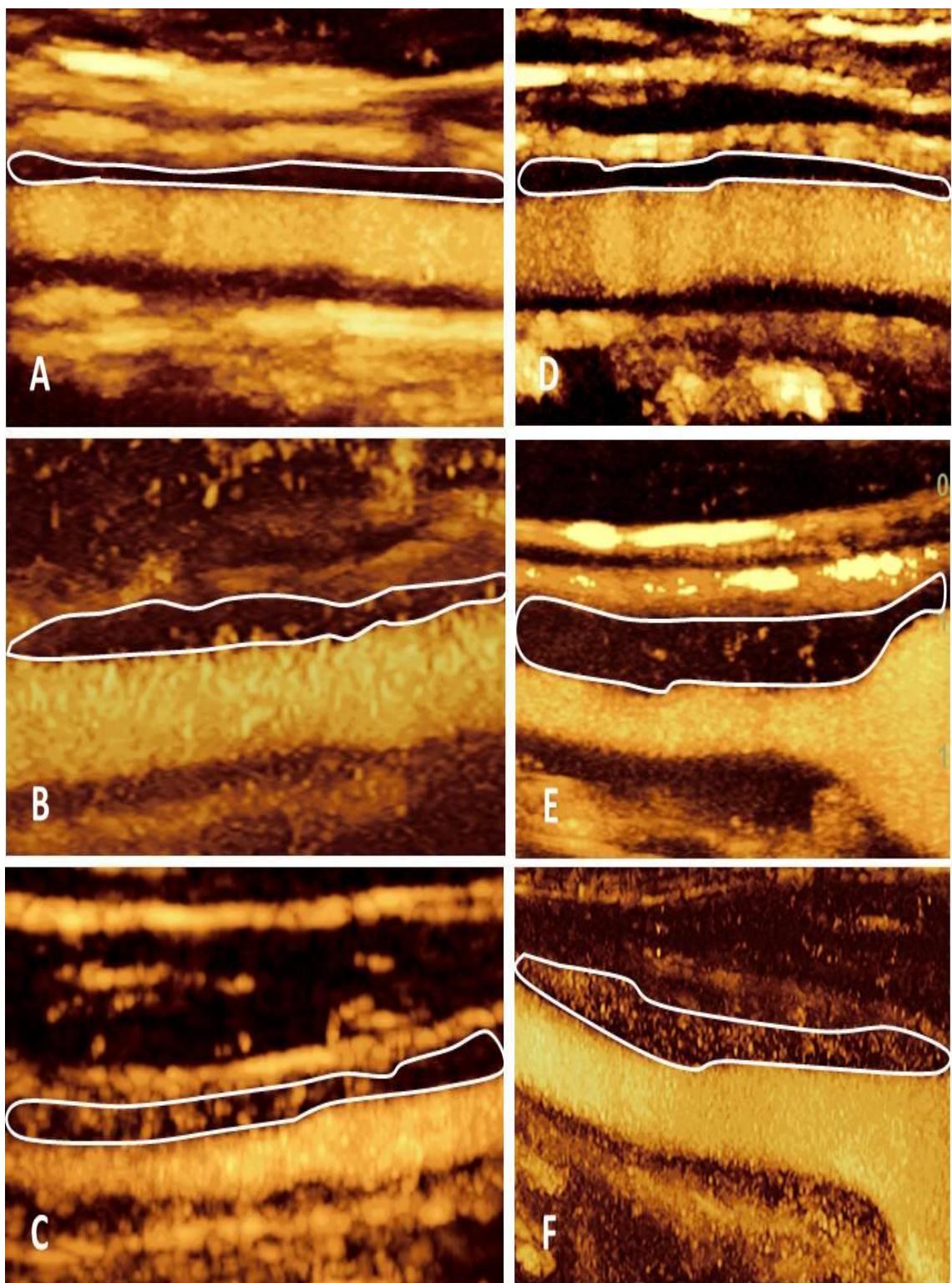


Abbildung 9: Repräsentative Beispiele von unterschiedlichen Ausprägungen der Gefäßwandanreicherung in der CEUS der A. axillaris (A-C) und der A. carotis communis (D-E)

Grad 0 entspricht keinem oder minimalem Auftreten von Mikrobläschen in der jeweils eingekreisten schallkopfnahen Gefäßwand und damit fehlender Vaskularisation (A,D); Grad 1 (B,E) entspricht einem moderaten Auftreten von MB und damit einer moderaten Vaskularisation und Grad 2 (C,F) entspricht einer ausgeprägten Vaskularisation der Gefäßwand bei klar identifizierbaren, sich bewegenden MB.

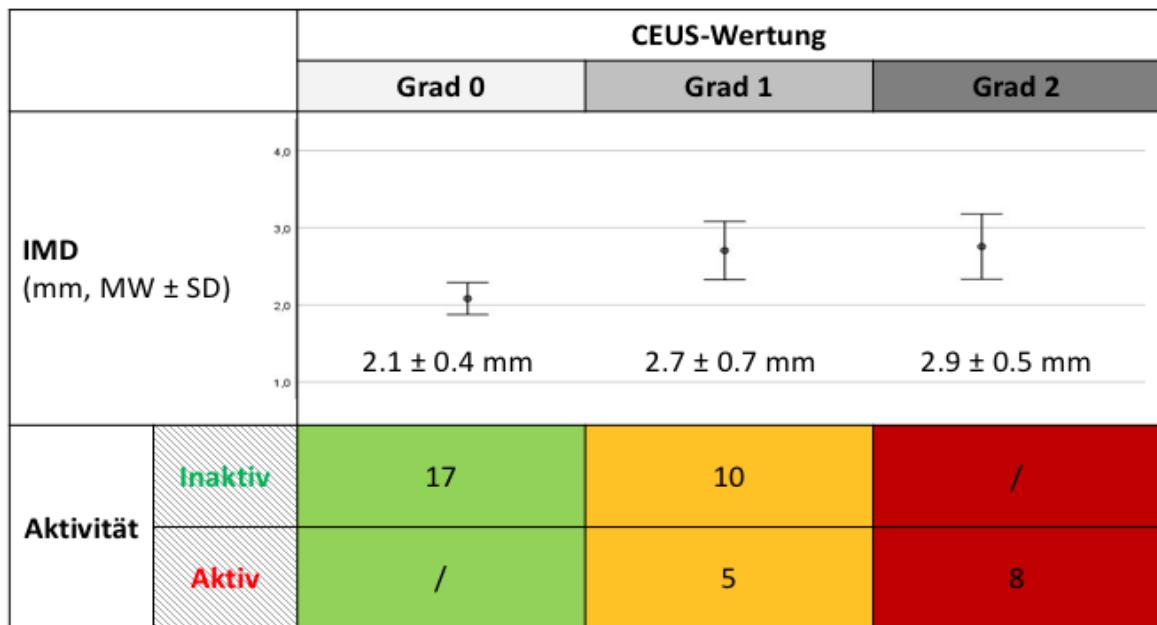
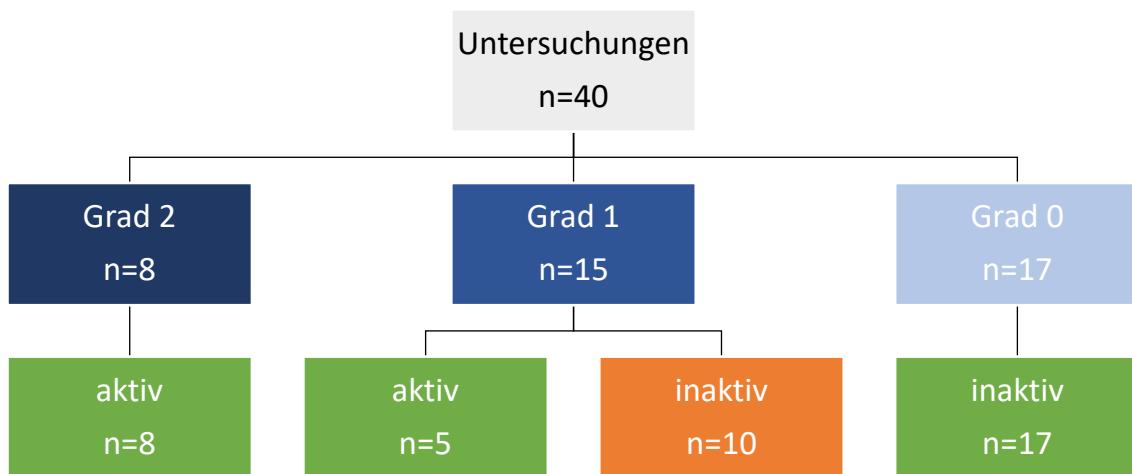


Abbildung 10: Anzahl der klinischen inaktiven und aktiven Patientinnen sowie mIMD der untersuchten Gefäßsegmente (MW ± SD), kategorisiert nach Grad der Kontrastmittelanreicherung (Grad 0-2).

Um eine bessere Einschätzung der Krankheitsaktivität in Fällen mit einer Kontrastmittelaufnahme Grad 1 (moderate Vaskularisation) zu ermöglichen, können zur weiteren Differenzierung die mIMD-Werte hinzugezogen werden. In dieser hierarchischen Analyse stiegen die Sensitivität und Spezifität für die Diskrimination aktiver von inaktiver Erkrankung bei den betreffenden Fällen auf 92,3 % bzw. 88,9 %. Wie in Abb. 11 und 12 gezeigt, konnten somit 36 von 40 Fällen korrekt hinsichtlich der Aktivität der Takayasu-Arteriitis klassifiziert werden. Die Hinzunahme der Akuten Phase Proteine in den Entscheidungsprozess führte hingegen nicht zu einer erhöhten Anzahl an korrekt klassifizierten Fällen.

Abbildung 11: Verteilung klinischer aktiver und inaktiver Fälle innerhalb verschiedener Kategorien der Kontrastmittelaufnahme (Grad 0-2).

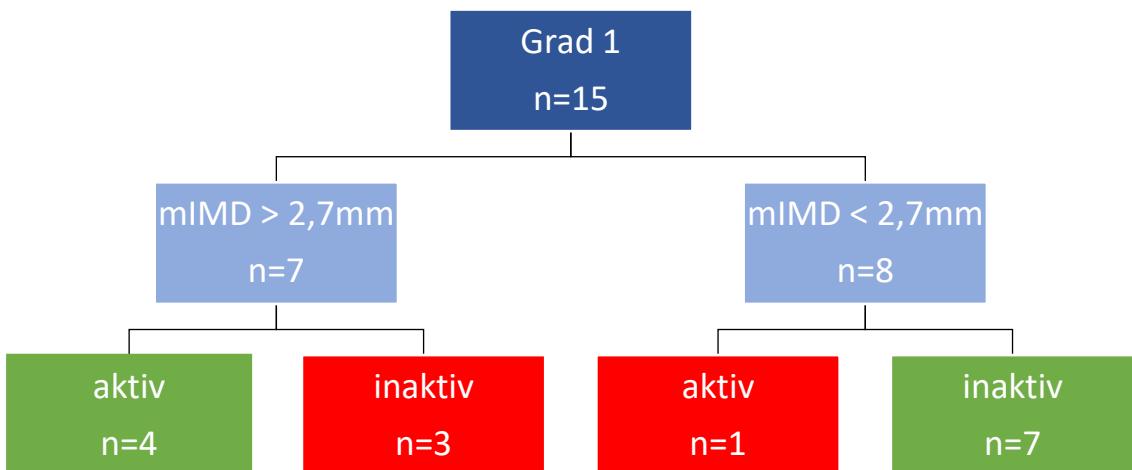


30 Fälle richtig klassifiziert;

Grad ≥ 1 Sensitivität 100 % und Spezifität 63 %;

Grad 2 Sensitivität 61,5 % und Spezifität 100 %.

Abbildung 12: Verteilung klinischer aktiver und inaktiver Fälle innerhalb innerhalb der Subgruppe mit Kontrastmittelaufnahme Grad 1, kategorisiert nach Schwellenwert der mIMD ($\geq 2,7 \text{ mm}$ vs. $< 2,7 \text{ mm}$).



Hinzunahme der mIMD-Werte bei Patientinnen mit Uptake Grad 1; 36 Fälle richtig klassifiziert; Sensitivität 92,3 % und Spezifität 88,9 %

4.3.1 Bewertung der CEUS-Sequenzen

Insgesamt gab es keine nennenswerten Unterschiede zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 in der Bewertung der einzelnen Videosequenzen bezüglich Abbildungsqualität und diagnostischer Sicherheit (Tab. 15). In 34 von 40 (84,6 %) begutachteten CEUS Videosequenzen stimmten Untersucher 1 und 2 miteinander überein. Fünf der sechs unterschiedlich bewerteten Sequenzen wurden bei Patientinnen, welche als inaktiv eingestuft wurden beobachtet. Eine von sechs Sequenzen stammte von einer Patientin, welche eine klinisch aktive TAK aufwies. In diesem Fall wertete Untersucher 1 die Sequenz mit einem Enhancement vom Grad 1 und Untersucher 2 mit Grad 2.

Tabelle 14: Vergleich zwischen Untersucher 1 und 2 bezüglich Bewertungskriterien der Videosequenzen

Kriterien	Untersucher 1 (MW ± SD)	Untersucher 2 (MW ± SD)
Qualität der Aufnahmen	3,5 (0,7)	3,3 (0,8)
Diagnostische Sicherheit	3,6 (0,5)	3,3 (0,8)

Auch wenn die Aa. axillares und Aa. subclaviae tiefer im Gewebe lagen als die Aa. carotides (s. Tabelle 16), unterschieden sie sich nicht signifikant bezüglich Qualität der Aufnahmen und der diagnostischen Sicherheit: Die Mittelwerte für die Karotiden (32 Untersuchungen) lagen für Qualität bei 3,4 ($SD \pm 0,77$) und Sicherheit 3,6 ($SD \pm 0,66$) von maximal 4 möglichen Punkten auf der Likert-Skala. Aa. axillares und Aa. subclaviae (16 Untersuchungen) waren diese Werte im Mittel bei 3,3 ($SD \pm 0,68$) und 3,3 ($SD \pm 0,64$). Werte für die einzelnen Gefäßabschnitte sind in Tabelle 16 aufgelistet. Der Mittelwert für Grad der Anreicherung von MB in der Gefäßwand lag bei den Karotiden bei 1,0 ($SD \pm 0,78$) und bei den Aa. axillares/subclaviae bei 0,66 ($SD \pm 0,72$). Insgesamt lag eine hohe Übereinstimmungsrate mit Cohens Kappa von insgesamt 0,76 zwischen beiden Untersuchern in Bezug auf den Grad der MB-Aufnahme vor.

Jedoch konnte für die Karotiden eine höhere Übereinstimmung zwischen den Untersuchern beobachtet werden: Cohens Kappa betrug 0,84 für die Karotiden vs. 0,61 für die Aa. axillares/subclaviae.

Tabelle 15: Bewertungskriterien und Messergebnisse im CEUS geordnet nach untersuchten Gefäßabschnitten

Gefäß	Bildqualität (MW ± SD)	Diagnostische Sicherheit (MW ± SD)	mIMD in mm (MW ± SD)	Tiefe in mm (MW ± SD)
A. carotis communis re.	3,5 (0,75)	3,5 (0,6)	2,4 (0,6)	11,8 (4,9)
A. carotis communis li.	3,3 (0,75)	3,4 (0,75)	2,3 (0,5)	15 (5,1)
A. axillaris re.	2,8 (0,35)	2,8 (0,35)	2,3 (0,7)	25,6 (6,7)
A. axillaris li.	3,8 (0,77)	3,6 (0,48)	1,8 (0,2)	15 (4,9)
A. subclavia li.	2,9 (0,79)	3,0 (0,58)	3,3 (1,0)	25 (1,0)

4.3.2 CEUS bei inaktiven Patientinnen

Innerhalb der Gruppe der inaktiven Patientinnen wurden, wie in Tabelle 16 aufgezeigt, weitere Vergleiche vorgenommen. Fälle mit einem MB-Enhancement Grad 0 unterschieden sich im Vergleich mit Grad 1 deutlich in der Höhe der täglichen Prednisolondosis: 4,5 mg ($\pm 9,7$) vs. 11,8 mg ($\pm 11,3$), $p < 0,01$. Auch befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung insgesamt mehr Patientinnen mit Grad 1 unter Steroidtherapie als mit Grad 0. DMARDs fanden in beiden Gruppen eine ähnlich häufige Verwendung. Unterschiede bezüglich Aktivitätsscores, Alter, CRP und BKS waren statistisch nicht signifikant.

4.3.3 CEUS bei Patientinnen unter Tocilizumab-Therapie

In der Untergruppe der fünf mit TCZ behandelten Patientinnen (10 Fälle insgesamt), konnte eine aktive Erkrankung in vier Fällen, davon eine mit subklinischer Progression beobachtet werden. In 6 Fällen wurde die Krankheit als inaktiv eingestuft. Das CRP lag im Mittel bei 0,24 mg/dl ($\pm 0,26$). Der MW für die mIMD betrug hier 2,5 mm ($\pm 0,48$), entsprach also etwa dem der gesamten Kohorte. Im CEUS wurde ein MB-Enhancement von Grad 2 bei allen als aktiv eingestuften Fällen festgestellt. Bei den als inaktiv

eingestuften Fällen wurde Grad 0 viermal und Grad 1 zweimal beobachtet. Die durchschnittliche tägliche Prednisolondosis betrug 4,5 mg (\pm 2,8 mg). Eine der Patientinnen wurde mit TCZ als Monotherapie behandelt. Sie wurde als aktiv eingestuft und ein MB-Enhancement vom Grad 2 wurde beobachtet.

Tabelle 16: Klinische Charakteristika der inaktiven Patientinnen

Variablen	Inaktive gesamt	Grad 1	Grad 0	p-Wert
Alter (Jahre, MW \pm SD)	32,5 \pm 10	28,3 \pm 9,1	35 \pm 9,9	0,08
Zeit seit der Diagnose (Monate, MW \pm SD)	49,8 \pm 36,6	44 \pm 23,2	53,3 \pm 42,8	0,09
CRP (mg/dl, MW \pm SD)	0,35 \pm 0,35	0,28 \pm 0,26	0,4 \pm 0,39	0,7
BKS (mm/h, MW \pm SD)	8 \pm 7	8 \pm 4	7 \pm 5	0,8
NIH-Score (MW \pm SD)	0 \pm 0,2	0	0,1 \pm 0,2	0,8
ITAS-2010-Score (MW \pm SD)	0,1 \pm 0,4	0,2 \pm 0,4	0,1 \pm 0,3	0,8
ITAS-A-Score (MW \pm SD)	0,4 \pm 0,7	0,3 \pm 0,7	0,5 \pm 0,7	0,8
Steroidtherapie (n, %)	17 (63)	9 (90)	8 (47,1)	0,04
Tägliche Prednisolondosis (mg, MW \pm SD)	7,4 \pm 10,7	11,8 \pm 11,3	4,5 9,7	< 0,01
Therapie mit DMARDs (n, %)	19 (70,4)	8 (80)	11(64,7)	0,67
Therapie mit Biologika (n, %)	18 (66,7)	7 (70)	11 (64,7)	1,0

4.3.4 CEUS-Ergebnisse bei Erstuntersuchung

Bezogen auf die Daten der 16 Erstuntersuchungen der Kohorte, ließen sich folgende Beobachtungen machen: Der NIH lag im Mittel bei 0,625 und der ITAS bei 1,2, unterscheiden sich also nicht signifikant von den Werten der Gesamtheit aller Fälle.

Drei Patientinnen hatten bei der Erstuntersuchungen keine Therapie und eine alleinig Prednisolon mit einer täglichen Dosis von 25 mg. Fünf Fälle (35,6 %) wurden als aktiv eingestuft und 11 als inaktiv. Die mIMD war mit 2,3 mm ($\pm 0,45$) etwas geringer als in der Gesamtkohorte. Grad 2 MB-Enhancement wurde viermal beobachtet, allesamt in Fällen mit aktiver Krankheit. Für Patientinnen mit aktiver Krankheit ergibt sich bei Erstuntersuchung mit CEUS damit eine Sensitivität 85 % und Spezifität von 100 %. Einer der fünf als aktiv eingestuften Fälle wies subklinische Krankheitsaktivität und ein MB-Enhancement vom Grad 1 auf. Alle als inaktiv bewerteten Fälle hatten ein Enhancement von Grad 1 oder Grad 0.

4.4 Prädiktion zukünftiger Rezidive

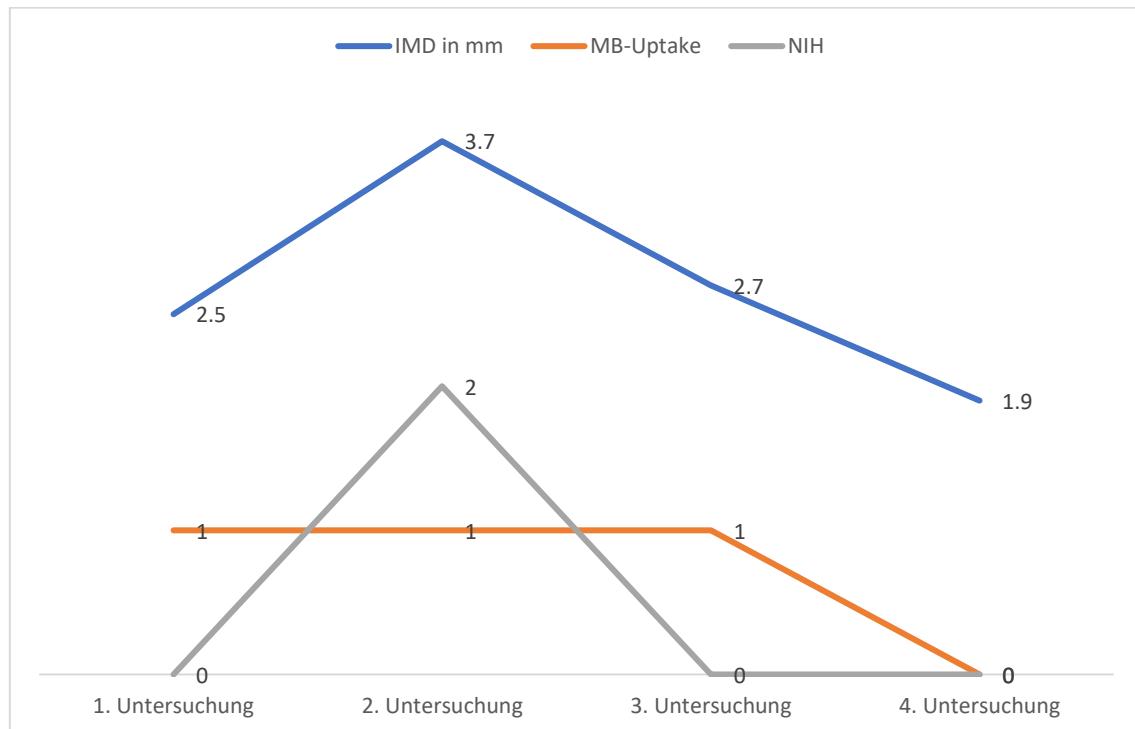
Während der gesamten Dauer der Studie konnte mittels CEUS bei drei Patientinnen ein Rezidiv detektiert werden. In einem Fall stieg das Enhancement von Grad 0 auf Grad 1, in den anderen beiden Fällen von Grad 0 auf Grad 2. In allen drei Fällen, in denen es zu einem Rezidiv kam, wurde im Vorfeld der follow-up Untersuchung die Therapie geändert. Bei der im B-Bild gemessenen mIMD konnte im Verlauf deutliche Veränderungen festgestellt werden:

Im ersten Fall trat das Rezidiv mit subklinischer Aktivität auf. Die NIH-, ITAS2010- und ITASA-Scores betrugen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung allesamt 0; die mIMD der AAx lag bei 2,5 mm. Zum Zeitpunkt des Rezidivs war diese um 30 % angestiegen und lag bei 3,7 mm, der NIH-Score war nun 3. Nach Ergänzung der Therapie mit TCZ maß die mIMD nach fünf Monaten nur noch 2,7 mm und nach vier weiteren 1,9 mm. Im CEUS war von Beginn an ein Enhancement Grad 1 in der Wand der rechten A. axillaris zu sehen. Dies war auch schon 3 Monate vor dem Anstieg des mIMD in Verbindung mit klinischer Symptomatik (NIH = 2) der Fall (s. Abb. 13). So führte Wechsel des Immunsuppressivums zunächst zu einer Besserung der Symptomatik, die Entzündung im Gefäß jedoch persistierte vorerst.

Im zweiten Fall, ebenfalls mit subklinischer Aktivität, stieg die mIMD trotz Dosiserhöhung von Etanercept von 2,8 mm auf 3,5 mm. Die DPD betrug 12,5 mg, bevor sie auf 7,5 reduziert wurde. Im CEUS zeigte sich ein Enhancement vom Grad 1. Nach Wechsel der Therapie von Etanercept auf ADA konnte innerhalb von 4 Monaten ein Rückgang auf 3,0 mm beobachtet werden und das Enhancement sank auf 0.

Im dritten Rezidivfall stieg die mIMD in einem Zeitraum von 5 Monaten von 2,4 mm auf 3,2 mm, während sich im CEUS konkordant damit ein Uptake vom Grad 2 zeigte. Zuvor war die DPD bei einem Uptake vom Grad 0 von 6 mg auf 3 mg reduziert worden. Da zu diesem Zeitpunkt keinerlei Symptome vorlagen, wurde auch dieser Fall als subklinische Progredienz gewertet.

Abbildung 13: Verlauf von mIMD, MB-Uptake im CEUS und NIH-Score des 1. Rezidivfalls



Ein moderat erhöhter MB-Uptake (Grad 1) bestand bereits vor der beobachteten Dickenzunahme des Intima-Media Komplexes und des Auftretens klinischer Aktivitätszeichen und persistierte auch Monate später, nachdem letztere bereits rückläufig waren.

5 Diskussion

5.1 Charakteristika der Patientinnen

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen litten ausschließlich an einer Takayasu-Arteriitis und keiner anderen Erkrankung aus dem Formenkreis der entzündlichen Gefäßerkrankungen (z.B. Riesenzellarteriitis). Gegeben durch die niedrige Inzidenzrate der Erkrankung, vor allem hier in Europa, sind epidemiologische Daten zur Takayasu-Arteriitis rar. Demografische Veränderung durch die jüngst steigende Migration aus Vorderasien und dem dort vermehrten Vorkommen der TAK (107), könnten in Zukunft auch die Inzidenz und Prävalenz in Europa beeinflussen. In Betracht auf klinische Charakteristika sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen bereits publizierter Kohorten vergleichbar (10, 108-110). Ein mittleres Alter von 30,6 Jahren deckt sich beispielsweise mit den Daten einer großangelegten norwegischen epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2017. Dort wurde ferner von einem Verhältnis von 9:1 von weiblichen und männlichen Patienten berichtet (4). In unserer Studie wurden ausschließlich weibliche Patientinnen untersucht.

Eine Erhöhung der Akutphase-Proteine fand sich in der Kohorte nur bei der Minderzahl der Patientinnen und, wenn vorhanden, dann in nur geringer Ausprägung: Der durchschnittliche CRP-Wert lag selbst bei als aktiv eingestuften Patientinnen bei 0,66 mg/dl ($\pm 0,55$). In nur 7 aktiven Fällen war das CRP erhöht, was 46 % aller aktiven Fälle entspricht. Dies ist durch den geringen Anteil therapienaiver zum Zeitpunkt der Untersuchung ($n = 3$) und zum anderen durch Patientinnen unter TCZ-Therapie, bei welchen das CRP nicht verwertbar ist, bedingt.

Die BKS war nur bei 76 % der als aktiv eingestuften Patientinnen erhöht, was sich mit den von *Kerr et al.* erhobenen Daten deckt (36). Interessanterweise konnte die größte Erhöhung mit 34 mm/h bei einer als inaktiven eingestuften Patientin beobachtet werden, welche ein MB-Enhancement vom Grad 0 aufwies und zu diesem Zeitpunkt keine Therapie erhielt. Laut Literatur beträgt die Spezifität erhöhter BKS bei TAK lediglich 37,5 % und die Sensitivität 57,6 % (43).

Ein eingeschränkter Zusammenhang zwischen erhöhten akute-Phase-Proteinen und dem tatsächlichen Ausmaß der Entzündung der Gefäßwand ist ein bedeutendes Problem in der Bestimmung der Krankheitsaktivität der TAK. Es wurde postuliert, dass die Therapie der TAK mit GK und Immunsuppressiva zuerst die systemische Entzündung unterdrückt, während eine länger dauernde Behandlung notwendig sei, um auch die Entzündung in der Gefäßwand effektiv zu unterdrücken (111). Dieses Problem konnte auch durch den Einsatz neuerer Biomarker wie PTX3 nicht zufriedenstellend gelöst werden (94). Für eine korrekte Einschätzung der Krankheitsaktivität ist es deswegen notwendig, eine über die Biomarker gehende klinische und bildgebende Aktivitätsbeurteilung vorzunehmen.

5.2 Aktivitätsscores

Die klinische Beurteilung der Patienten ist laut der OMERACT-Gruppe ein essentieller Bestandteil der Aktivitätsbestimmung der TAK (112). Eine etablierte und in Studien oft genutzte Methode zur Aktivitätsbestimmung der TAK ist der NIH Score. Auch in dieser Studie wurde der NIH-Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität herangezogen. Alle als eindeutig aktiv eingestuften Patientinnen hatten definitionsgemäß einen Score von ≥ 2 . Umgekehrt hatte keine der als inaktiv eingestuften Patientinnen einen Score > 0 . Jene Patientinnen mit subklinischer Aktivität, bei denen ein Progress nur anhand des CEUS festgestellt wurde, hatten folgerichtig alle einen Score von 1.

Hier zeigt sich bereits, dass die Krankheitsaktivität zwar in vielen Fällen mithilfe des seit Publikation nie gegenüber einem Referenzstandard validierten NIH-Scores richtig eingeschätzt werden kann. Jedoch gab es auch einige Fälle, die einen Progress zeigten, ohne von diesem Score-System erfasst zu werden. Des Weiteren ist zu beachten, dass die BKS in die Erhebung miteinfließt. Wie bereits erwähnt, war diese aber in ca. einem Viertel der Fälle nicht erhöht; insbesondere bei mit Glukokortikoiden behandelten Patientinnen: In 9 Fällen war die BKS normwertig, obwohl die Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung als aktiv gewertet wurden. In einem Fall wurde eine erhöhte BKS gemessen, die Patientin jedoch war asymptomatisch und als inaktiv gewertet worden. Auch unter der zunehmend häufig eingesetzten Interleukin-6-Blockade mit Tocilizumab können systemische Symptome maskiert und die humoralen Entzündungszeichen normalisiert sein, trotz persistenter vaskulärer Inflammation (113).

Somit bleibt festzuhalten, dass der NIH-Score mit der allgemein angewandten Graduierung (aktive Erkrankung bei ≥ 2 Punkten) eingeschränkt sensitiv ist in der Beurteilung der Krankheitsaktivität der Takayasu-Arteriitis.

Auch der mittlere Unterschied der ITAS2010 und ITAS.A Scores zwischen der Gruppe der aktiven und inaktiven Patientinnen stellte sich als statistisch signifikant dar ($p < 0,01$). Alle Patientinnen mit aktiver Erkrankung hatten einen ITAS2010 Wert von ≥ 2 , was als Indikator für Krankheitsaktivität gilt (84). Bei Verlaufskontrollen mit vormals aktiver und nun inaktiver Erkrankung sank der ITAS2010 stets von ≥ 2 auf 0. Patientinnen mit subklinischer Aktivität erzielten einen Wert von 0. Auch bei klinisch inaktiven Patientinnen war der ITAS2010 stets negativ. Die Quantifizierbarkeit des Ansprechens auf Therapie anhand des ITAS2010 wurde von *Salvarani et al.* bestätigt. Vier Patienten (Zwei mit TAK, zwei mit RZA) wurden im Rahmen jener Studie mit TCZ behandelt. Nach sechs Monaten lag der ITAS2010 bei keinem der Patienten höher als 1. Dies korrelierte auch mit einem niedrigeren Uptake von 18F-FDG im PET/CT in den betroffenen Gefäßsegmenten (114). Der ITAS.A schnitt ähnlich ab, zeigte aber grundsätzlich höhere Werte als der ITAS2010, was jedoch als methodenbedingt anzusehen ist, da zusätzlich die Ausprägung der humoralen Entzündungszeichen mit in den Score einfließt. Bei als inaktiv eingestuften Patientinnen war er mit einem Mittelwert von 0.4 (± 0.7) teilweise leicht erhöht, vor allem wegen erhöhter BKS und CRP-Werte, jedoch nie ≥ 5 .

Bei Patienten mit fortschreitenden Gefäßläsionen ohne klinische Symptomatik scheinen der ITAS2010 und ITAS.A ebenfalls nicht zuverlässig genug zu sein, um als alleinige Indikatoren für Krankheitsaktivität zu fungieren. Hinzu kommt, dass erhöhte ITAS.A Werte trotz augenscheinlichem Therapieerfolg über ein Jahr persistieren können, was als Zeichen weiterhin bestehender Krankheitsaktivität gedeutet werden kann, da sich dies mit Daten histologischer Untersuchungen deckt. *Misra et al.* schlussfolgerten, dass dies vor allem weniger erfahrene Ärzte irritieren könnte und weitere Studien mit bildgebenden Verfahren wie der PET nötig sein könnten (84, 101). *Goyal et al.* eskalierten in ihrer Studie auf Basis des ITAS.A die Therapie, bis der Score bei 0 lag. Das Gesamtansprechen lag bei 85 % (115).

Trotz scheinbar guter Ergebnisse sollten Therapieentscheidungen nicht alleinig auf Aktivitätsscores basieren. Selbst bei gründlich durchgeföhrter Anamnese und

körperlicher Untersuchung werden 30 % der durch Bildgebung entdeckten Gefäßläsionen nicht erkannt und auch nicht korrekt lokalisiert (116). Eine regelmäßige bildgebende Surveillance erscheint daher obligat, um auch Fälle von subklinischer Krankheitsaktivität, insbesondere solche mit Progression vaskulärer Läsionen rechtzeitig zu detektieren. Durch die geringen Kosten, schnelle Verfügbarkeit, das Fehlen von ionisierender Strahlung bei den meist jungen Patientinnen und die hohe Sicherheit scheint die ultraschallgestützte Bildgebung vielsprechend in der wiederholten Aktivitätsbestimmung der TAK zu sein.

5.3 Sonografische Ergebnisse (B-Bild/FKDS)

Laut Literatur sind je nach geografischer bzw. ethnischer Herkunft entweder die A. subclavia oder A. carotis die am häufigsten betroffenen Gefäße bei Takayasu-Arteriitis (117). In dieser Kohorte wurden die Karotiden mit Abstand am häufigsten untersucht. In 2/3 der Fälle wurden Videosequenzen entweder der rechten oder linken A. carotis aufgenommen. Dies wäre zum einen mit der am durchschnittlich wenigsten tiefen Lage unter der Haut (MW 13,5 mm, SD \pm 5mm) und damit der besseren Zugänglichkeit zu erklären, hauptsächlich aber damit, da diese Gefäßabschnitte die größte Gefäßwandverdickung mit einem durchschnittlichen mIMD von 2,6 mm (SD \pm 0,6 mm) und deswegen dem Studienprotokoll folgend ausgewählt wurden. Die typische homogene, konzentrische Wandverdickung lässt sich in ca. 83 % der Fälle in der ACC nachweisen (67).

Patienten mit aktiver Takayasu-Arteriitis hatten in der vorliegenden Untersuchung einen signifikant höheren mIMD als, als jene mit inaktiver Erkrankung. Betrachtet man die absoluten Werte für die mIMD, sind diese vergleichbar mit denen einer großangelegten chinesischen Studie. Hierbei wurden 124 Patient*innen mit TAK insgesamt 219 CEUS-Untersuchungen unterzogen, wovon 86 Patient*innen und 159 Untersuchungen in die Ergebnisse einfllossen. In der Gruppe der als aktiv eingestuften Patient*innen lag der mIMD bei 2,5 mm (SD \pm 1,2 mm)(118). Vergleichbare Daten lieferten *Ma et al.* So lag die durchschnittliche IMD in jener Studie bei Patient*innen mit positiver Krankheitsaktivität bei 2,36 mm (SD \pm 0,8 mm)(62). *Schinkel et al.* beschrieben in ihrer Kohorte etwas niedrigere Werte mit einem durchschnittlichen IMD von 2,0 mm (SD \pm 0,5 mm). Zu beachten ist hierbei die geringere Anzahl an untersuchten Patient*innen und

Gefäßsegmenten. Von 7 Patient*innen hatten nur 4 vaskulitische Läsionen (7 von 14 untersuchten Karotiden) (63).

Mit der Wahl eines cut-offs bei einem mIMD von 2,7 mm konnte eine Sensitivität (62,9 %) und Spezifität (88,9 %) zur Diskriminierung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung erreicht werden, vergleichbar mit bisherigen Studien(73). Die Messung der mIMD korreliert gut mit den erhobenen Aktivitätsscores und den gemessenen CRP-Werten und übertrifft letztere nach Analyse der ROC-Kurve sogar. Wie in Tab. 12 dargestellt, unterschieden sich die gemessenen mIMD-Werte der untersuchten Gefäßabschnitte deutlich. So liegt die durchschnittlich gemessene IMD der linken A. subclavia mit 3,3 mm deutlich über der der linken A. axillaris mit 1,8 mm und auch über den 2,4 mm der linken A. carotis communis. In wie weit spezifische cut-off-Werte für die jeweiligen Gefäßsegmente sinnvoll sein können, bleibt zukünftigen Studien vorbehalten. Die Wandverdickung persistierte oft viele Monate nach Beendigung des entzündlichen Geschehens, was sich mit Beobachtungen anderer Autoren deckt (103, 119).

In einer 2016 publizierten Studie untersuchten *Fan et al.* unter anderem den Zusammenhang von morphologischen Veränderungen der Gefäßwand der Karotiden mit den Werten im ITAS-Score. Im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen von 20 Patient*innen wurde festgestellt, dass sowohl Symptome als auch der ITAS und die laborchemischen Entzündungsparameter sich durch eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie verbesserten, die mIMD jedoch nicht signifikant abnahm. Bei jenen Patient*innen, welche nach Dosisreduktion ein Rezidiv erlitten, wurde ein Verdickung des Intima-Media-Komplexes beobachtet, aber auch diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant (72). Eine 2020 publizierte schwedische Studie, im Rahmen welcher 27 Patient*innen mit TAK mittels US untersucht worden sind, schlägt ein theoretisches Model vor, wonach die zirkumferente Entzündung der Gefäßwand in 5 Stadien eingeteilt werden kann, der sog. Takayasu ultrasound index. Dieser Index war signifikant höher bei Patient*innen mit aktiver, als mit inaktiver TAK. Zusätzlich wurde die seit 1996 beobachtete Kohorte mit einer Gruppe (Gefäß-) Gesunder verglichen. Die Autoren folgerten, dass der Index zusammen mit der Flussgeschwindigkeit im Gefäß und dem Gefäßdurchmesser zur Verlaufskontrolle bei Patient*innen mit GGV genutzt werden könne. Die immunsuppressive Behandlung der Patient*innen verbesserte, aber

normalisiere die US-Befunde nicht. Dies sei besonders von Bedeutung, da vor allem die Auflösung der PET/CT, welche wechselnde metabolische Aktivität verlässlich darstellt, nicht ausreichend für kleinere Blutgefäße sei (120). Ob die von den Autoren vorgeschlagene Kombination aus IMD-Messung, Takayasu ultrasound index und Gefäßdurchmesser eine verlässliche Methode für follow-up Untersuchungen darstellt, muss erst noch geklärt werden. So wurden die Patient*innen zwar über einen langen Zeitraum beobachtet, jedoch Aussagekraft aufgrund der kleinen Studienpopulation limitiert. Zudem wurde auch in dieser Studie lediglich die ACC und keine weiteren betroffenen Gefäße untersucht (120).

Zusammenfassend erscheint es so sinnvoll, in weiteren longitudinalen Studien zu evaluieren, ob FKDS und die mIMD-Messung einen zuverlässigen Verlaufsparameter für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der Takayasu-Arteriitis darstellen können.

5.4 Kontrastverstärkter Ultraschall

In der Literatur lassen sich nur wenige Veröffentlichungen über den Einsatz von CEUS bei Takayasu-Arteriitis finden. *Giordana et al.* berichteten 2011 zum ersten Mal über den Fall einer 35-jährigen Patientin mit neu diagnostizierter Takayasu-Arteriitis, bei der sich im B-Bild-Ultraschall eine hyperechogene, zirkumferente Wandverdickung von 1,6 mm der rechten A. carotis communis zeigte. Diese blieb unter Therapie unverändert. Interessanterweise zeigten sich in den Kontrolluntersuchungen nach 3 und 6 Monaten mittels CEUS Aufnahmen eine Abnahme des Enhancements in der Gefäßwand. *Magnoni et al.* beschrieben 2011 ebenfalls den Fall einer 35-jährigen Patientin mit Takayasu-Arteriitis. CEUS ermöglichte in diesem Fall eine verbesserte Bildqualität und eine bessere Abgrenzbarkeit der Gefäßläsionen. Überdies wurden große Mengen von Kontrastmittel-Enhancement innerhalb dieser Läsionen beobachtet. Die sich bewegenden, hellen Punkte wurden als MB-Signale gewertet, welche aus den neugebildeten Gefäßen innerhalb der Läsionen stammen (17). Wie zuvor bereits in Untersuchungen bezüglich des Einsatzes von CEUS zur Abklärung atherosklerotischer Plaques beschrieben, ließ sich laut den Autoren anhand des MB-Enhancement entzündliche Aktivität indirekt über eine sekundäre Neovaskularisation der entzündlich verdickten Gefäßwand darstellen (103).

2014 konnten *Schinkel et al.* in ihrer Studie mit sieben Patient*innen ebenfalls eine verbesserte Visualisierung der Gefäße und Läsionen mittels CEUS beobachten. Zusätzlich schlussfolgerten sie, dass das Auftreten und die Intensität des MB-Enhancements innerhalb der Gefäßwand ein potentieller Marker für Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit GGV ist (63).

Herlin et al. berichteten 2015 von einem immunsuppressiv therapierten, klinisch unauffälligen Patienten ohne erhöhte Entzündungswerte, welcher einen Schlaganfall erlitt. Im CEUS war ein Kontrastmittel-Enhancement in der verdickten Gefäßwand zu sehen. Dieses pathologische Enhancement wurde durch MB in den Vasa vasorum ausgelöst, was eine Neovaskularisation der Gefäßwand erkennen ließ. Die Autoren werteten dies als Zeichen einer aktiven Entzündung. Trotz unauffälliger Entzündungswerte wurde die Steroiddosis erhöht. Drei Monate später hatte sich das B-Modus Doppler-Ultraschallbild nicht geändert. Im CEUS jedoch konnte kein Kontrastmittel-Enhancement mehr nachgewiesen werden, sodass von einem Sistieren der entzündlichen Aktivität ausgegangen werden konnte (119).

2017 zeigten *Germano et al.* in 31 Fällen (14 Patienten mit Takayasu-Arteriitis, 17 Patienten mit RZA), dass MB-Enhancement in der verdickten Wand der A. Carotis communis mit der erhöhten Aufnahme von 18F-Fluorodeoxyglucose im FDG-PET/CT korreliert. Bei klinisch aktiven Fällen war dies signifikant öfter der Fall, als bei klinisch inaktiven Fällen. Ein Uptake Grad 2 lag bei aktiven Patient*innen bei 100 %, bei als inaktiv bewerteten Patient*innen bei 23 % vor. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Korrelation zwischen CEUS und 18F-FDG-Uptake ein Zusammenhang von Vaskularisation und Entzündung bedeute. Folglich sei CEUS ein geeignetes Werkzeug um die Krankheitsaktivität zu beurteilen (104). Neuere Daten von *Li et al.* zeichnen ein ähnliches Bild. Bei Patient*innen mit laut FDG-PET/CT aktiver TAK, zeigte CEUS eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 % diese korrekt zu erfassen. Ferner ließ sich mittels CEUS in 11 Fällen (22 untersuchte insgesamt), welche vorher mittels ITAS2010 als klinisch inaktiv eingestuft wurden, hochgradige Vaskularisationen der Karotiden feststellen. CEUS scheint somit eine brauchbare Methode zur Verlaufskontrolle bei TAK (121).

Die von *Huang et al.* veröffentlichte Studie von 2018 mit 159 untersuchten Karotiden demonstrierte, dass eine visuelle Analyse des MB-Enhancement zuverlässig zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung unterscheiden kann. Wie in dieser Arbeit bereits beschrieben (vergleiche Abb. 12 und 13), ließ sich durch die Hinzunahme von BKS und CRP die Sensitivität und Spezifität nicht weiter steigern. Erwähnenswert ist, dass sich konträr zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Abhandlung, unter Ergänzung der mIMD ebenfalls keine erhöhte Spezifität oder Sensitivität erreichen ließ (118). Die Ergebnisse einer weiteren 2019 veröffentlichten chinesischen Studie, zeigen ebenso eine gewisse Diskrepanz. Laut ROC-Analyse ermöglichte die Kombination der BKS und CEUS eine höhere Sensitivität und Spezifität bezüglich der Prädikation von Krankheitsaktivität, als die einzelnen Parameter (62). Eine Erklärung hierfür könnte möglicherweise die vergleichsweise höhere Anzahl von Patient*innen sein, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine immunsuppressive Therapie erhielten: 35/84 (41,6 %) vs. 4/16 (25 %) in der hier vorliegenden Arbeit. Nach einem Intervall von 3 Monaten war die BKS unter immunsuppressiver Therapie gesunken, jedoch war teilweise noch eine geringgradige Vaskularisation im CEUS sichtbar. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass CEUS somit sensitiver in der Detektion von vaskulärer Inflammation als die BKS allein ist. Die weiteren Ergebnisse decken sich mit den eigenen Daten: So fanden sich Gefäßsegmente mit einem Uptake Grad 2 bei 62 % der lt. PGA klinisch aktiven Fälle, aber auch in 29 % der als inaktiv eingestuften Fälle. Dies wurde als Indikator gewertet, dass eine Entzündung der Gefäße auch bei klinisch unauffälligen Patient*innen im Sinne von subklinischer Aktivität vorliegen kann (62).

Tabelle 17 liefert einen Überblick aller bis zu diesem Zeitpunkt publizierten Studien bezüglich des Einsatzes von CEUS in der Aktivitätsbestimmung der TAK.

Wie oben erwähnt, wurden in acht Fällen mit Grad 2-Anreicherung alle als aktiv eingestuft. Jene 17 Fälle mit Grad 0 waren ausschließlich als inaktiv gewertet worden (s. Abb. 11). Hingegen herrscht Unklarheit in Hinblick auf die Fälle mit einem Enhancement Grad 1. Eine beschränkte Anzahl von MB in der Arterienwand als Ausdruck von moderater (Neo-) Vaskularisation, lies sich sowohl bei klinisch aktiven und inaktiven Patientinnen finden. Ob dies ein Zeichen des Remodelings der verdickten Wand ist oder eine noch schwelende Entzündung, kann ohne Histologie nicht sicher gesagt werden. Zur Unterscheidung von aktiver und inaktiver Erkrankung hat ein Grad 1 Uptake lediglich

eine Spezifität von 63 %. Auch unter Zuhilfenahme der mIMD Werte um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, waren schlussendlich drei Fälle falsch-positiv und ein Fall falsch negativ.

Tabelle 17: Übersicht bisheriger Studien bezüglich des Einsatzes von CEUS bei TAK

Autor	Fallzahl (n)	Patientenpopulation	Ergebnis	
Giordana et al. (103) (2011)	1	Weiblich, 35 Jahre, Erstdiagnose, keine Therapie	▪ MB-Enhancement als potentieller Marker für Krankheitsaktivität ▪ Abnehmendes MB-Enhancement bei konstanter IMD unter Therapie	
Magnoni et al. (17) (2011)	1	Weiblich, 35 Jahre, Erstdiagnose, keine Therapie	▪ MB-Enhancement als Zeichen von Entzündung und Neovaskularisation im Sinne von aktiver Krankheit	
Schinkel et al. (63) (2014)	7	Weiblich, Altersdurchschnitt: 48 ± 18 Jahre Etablierte Diagnose von TAK	▪ Besser Visualisierung der Gefäßwand durch CEUS ▪ MB-Enhancement als potentieller Marker für Krankheitsaktivität	
Herlin et al. (119) (2015)	1	Männlich, 48 Jahre, bekannte TAK, Schlaganfall unter Therapie	▪ MB Enhancement als potentieller Marker für Krankheitsaktivität ▪ CEUS sensitiver als CDUS und erhöhte Entzündungswerte	
Germano et al. (104) (2017)	31 (14 mit TAK, 17 mit RZA)	23 Patient*innen unter Therapie, 5 als aktiv gewertet	▪ MB-Enhancement verstärkt bei aktiver Krankheit vs. inaktiver ▪ Korrelation von 18-FDG-uptake im PET bei Patienten mit MB-Enhancement Grad 2 (Sensitivität 100 %, Spezifität 92 %)	
Huang et al. (118) (2018)	86	159 ausgewertete Sequenzen: 92 aktiv (80 weiblich) und 67 (63 weiblich) inaktiv	▪ MB-Enhancement verstärkt bei aktiver Krankheit vs. inaktiver ▪ Sensitivität und Spezifität durch Hinzunahme von CRP, BKS oder mIMD nicht erhöht	
Li et al. (121) (2019)	71	60 weiblich, 11 männlich, 18-74 Jahre: 47 aktiv vs. Patient*innen festzustellen	▪ CEUS geeignet um aktive Krankheit bei klinisch als inaktiv gewerteten	

		34 inaktiv, hiervon 11 mit Grad 2 im CEUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Korrelation von 18-FDG-uptake im PET bei Patienten mit MB-Enhancement Grad 2 (Sensitivität 100 %, Spezifität 80 %)
Ma et al. (62) (2019)	84	47 aktiv, 14-57 Jahre, Grad 2 Enhancement in 29 aktiven und 9 inaktiven Fällen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CEUS sensitiver als erhöhte Entzündungsparameter um Krankheitsaktivität festzustellen ▪ Sensitivität und Spezifität durch Kombination von CEUS und BKS erhöht ▪ Keine gesteigerte Sensitivität oder Spezifität durch Hinzunahme von CRP oder mIMD

Vor kurzem beschrieben *Czihal et al.* drei Fälle in denen CEUS erfolgreich genutzt wurde, um frühzeitig ein Rezidiv der TAK unter Therapie mit Tocilizumab zu erkennen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da durch die Blockade des IL-6-Signalwegs das CRP als Marker für Krankheitsaktivität nicht mehr verwertbar ist (95). Wie in Unterkapitel 4.4 dargelegt, konnte auch im Rahmen dieser Studie beobachtet werden, dass MB-Enhancement in der Gefäßwand schon vor dem Auftreten klinischer Symptomatik oder der Zunahme des mIMD im konventionellen Ultraschall bestehen kann. In wie weit dies als zuverlässiger Marker für die Frühphase eines entzündlichen Schubs genutzt werden kann, bleibt vorerst ungeklärt.

Bezüglich der Konsensfindung der Untersucher und der Sicherheit, mit welcher diese ihre Beobachtung bewerteten, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gefäßabschnitten. Um Krankheitsaktivität schnellstmöglich zu bestätigen oder auszuschließen, scheint es folgerichtig, den Gefäßabschnitt mit der größten Wandverdickung auszuwählen. Dies ist umso unkomplizierter, sollten Voruntersuchungen in der gleichen Abteilung oder idealerweise vom gleichen Untersucher durchgeführt worden sein. Klinische Entscheidungen basieren meist auf dichotom geteilten Informationen: aktive oder inaktive Vaskulitis. Die Anzahl der betroffenen Segmente ist zunächst zweitrangig. Ein einzelner Gefäßabschnitt mit MB-Enhancement vom Grad 2 und damit aktiver Entzündung könnte für Therapieentscheidungen ausreichen (95).

Während CEUS also durchaus nützlich erscheint, Eskalationen der immunsuppressiven Medikation zu rechtfertigen, kann hierdurch ebenfalls eine Reduzierung der Dosis begründet werden. Während eine Messung der verdickten Gefäßwanddicke laut Literatur noch Monate nach aktiver Entzündung persistieren kann, lässt sich ein MB-Enhancement nicht mehr nachweisen (72, 103), was sich auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Dies legt nahe, dass CEUS unabhängig von der Tiefe und dem Durchmesser der hier untersuchten Gefäße, eine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der TAK darstellt.

5.5 Methodik und Limitationen

Die Haupteinschränkungen dieser Arbeit als monozentrische Studie, ist die geringe Patient*innenzahl. Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf den Daten von 16 Patientinnen. Trotz der limitierten Fallzahl bleibt zu beachten, dass die TAK hierzulande eine sehr seltene Erkrankung ist.

Jede Patientin hatte zwischen einer und sieben CEUS-Untersuchungen. Insgesamt gingen 40 Untersuchungen mit 48 Videosequenzen in die Analyse ein. Dies bedeutet, dass Daten der gleichen Patientinnen mehrmals in die Statistik eingeflossen sind. Hier gilt es aber zu berücksichtigen, dass sich der Zustand von Patient*innen über Zeit durchaus verändern kann. Die Krankheitsaktivität kann sich zwischen Erstdiagnose und Kontrolluntersuchung erheblich ändern. Ebenso können die Änderungen und/oder Anpassungen der Therapie einen Einfluss auf die Erkrankungsaktivität haben. Schlussendlich sind Verlaufsuntersuchungen unvermeidlich, wenn man den Einfluss der Therapie auf das MB-Enhancement und auch die mIMD über Zeit beobachten möchte.

Hinzu kommt die niedrige Anzahl an Patientinnen mit aktiver Vaskulitis. Größer angelegte, multizentrische Studien, auch mit ethnisch diversen Studienpopulationen, wären notwendig um die Ergebnisse, insbesondere die cut off-Werte, zu validieren. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert noch kein Goldstandard für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der TAK (64). Dass viele der Patientinnen zum Zeitpunkt der CEUS Untersuchung bereits immunsuppressiv behandelt waren, könnte die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben. Womöglich schränkt dies die Aussagekraft der Ergebnisse

bezüglich neu-diagnostizierten Patient*innen ein. Es bleibt zu jedoch zu beachten, dass die Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung oft bereits immunsuppressiv behandelt wurden und häufig nicht mehr im Anfangsstadium der Krankheit sind.

Um die CEUS Befunde zu validieren, wären histologische Untersuchungen notwendig. Diese sind bei der Takayasu-Arteriitis äußerst selten und meist nur bei Patient*innen, welche eine operative Therapie erhalten haben oder post mortem möglich. In dieser Studie wurde keine Gewebeproben gewonnen. Mehrere Studien untersuchten bereits den Zusammenhang von MB-Enhancement im CEUS und histopathologischen Ergebnissen nach Revaskularisation mit Materialgewinnung für die histologische Analyse bei arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen. Eine Analyse von 6 Studien hat gezeigt, dass Plaques mit einem höherem MB-Enhancement eine größere Dichte kleiner Blutgefäße aufweisen (122).

Ein weiterer Nachteil von CEUS ist, dass nicht die gesamte Aorta untersucht werden kann. Ostiale Läsionen der supraaortalem Arterien und die thorakale Aorta können mit CEUS nicht untersucht werden und erfordern den Einsatz schnittbildgebender Methoden (49). Die Anwendung von kontrastverstärktem Ultraschall in der Diagnostik und Aktivitätsbeurteilung anderer Pathologien könnte die Rolle von CEUS bei TAK weiter untermauern. PET/CT gilt als Goldstandard um die Entzündung extrakranieller Gefäße einzuschätzen (71). Um die Strahlungsexposition für die größtenteils jungen Patientinnen möglichst gering zu halten, kam bei unseren Patientinnen nicht selten auch die MRT zum Einsatz (53). Unerfreulicherweise zeigen PET/CT und MRT teilweise widersprüchliche Ergebnisse. PET-Scans scheinen besser geeignet zu sein um die Krankheitsaktivität einzuschätzen, wobei die MRA nützlich ist, um das Ausmaß der Krankheit inklusive der Schäden am Gefäß zu beurteilen (123).

Im Rahmen dieser Arbeit wie auch bei den meisten unter 5.4 erwähnten Publikationen, wurde die Intensität des MB-Enhancement durch die Untersucher rein visuell eingeschätzt und semiquantitativ anhand einer Skala von 0-2 bewertet. Ein solches Vorgehen ist untersucherabhängig und damit möglicherweise nur eingeschränkt z.B. im Rahmen von multizentrischen Studien einsetzbar.

5.6 Ausblick

Softwarebasierte Analysen der Vaskularisation von Plaques der A. carotis sind laut *Heljmgren et al.* reproduzierbar und korrelieren gut mit der visuellen Analyse des KM-Uptakes beim CEUS (124), welche, wie schon beschrieben, mit dem Grad der histologisch gesicherten Neovaskularisation und Entzündung korreliert (79). Die Stärke des durch die oszillierenden MB erzeugte, zurückgeworfene Signal, steht direkt mit der Menge der MB in der untersuchten Region in Zusammenhang. Normalerweise liegt ein lineares Verhältnis von MB-Konzentration und Echosignal vor (125). Im Falle komplexer vaskulärer Anatomie kann ein Teil der zu untersuchenden Struktur schon sein maximales Enhancement erreicht haben, während sich ein anderer Teil noch in der Anflutungsphase befindet. Um die komplette Kinetik der Anflutungs- (wash-in) und Abflussphase (wash-out) adäquat zu bestimmen, ist eine kontinuierliche Aufnahme der US-Sequenz über die gesamte Dauer der Phasen notwendig. Für die genaue Quantifizierung der gemessenen Signale ist spezielle Software nötig, da der Kontrast und die Menge der Rohdaten die Ausgabe des US-Geräts bzw. Wahrnehmung des menschlichen Auges bei weitem übersteigt (126).

Quantitative Auswertungen der Perfusion mittels CEUS wurden bereits in unterschiedlichsten klinischen Settings erfolgreich genutzt, wie z.B. zur Kontrolle der Durchblutung von Gewebstransplantaten (127), wie auch in der Diagnostik von Prostatakarzinomen (128). Eine quantitative Analyse der Perfusion stellt eine untersucherunabhängige und für follow-up Untersuchungen übertragbare Beurteilung, insbesondere während und nach der Therapie um Veränderungen der Mikrovaskularisation zu beurteilen, dar (126). In wie weit der Einsatz von quantifizierender Software bei TAK von Nutzen sein kann, müssen zukünftige Studien zeigen.

Neben den MB als bereits klinisch etablierte Kontrastmittel sind zurzeit neue Methoden zur sonografischen Bildgebung auf molekularer Basis (engl.: molecular imaging), ähnlich der FDG-PET zur Detektierung spezifischer Prozesse auf zellulärer Basis in Erprobung. Hierfür werden z.B. Antikörper oder Peptide auf der Oberfläche der MB verankert. Nach der Injektion binden diese zu deren spezifischen Zielen (Rezeptoren, Glycoproteine etc.) und können in der Spätphase des Enhancement, nach dem Auswaschen der restlichen

MB, dargestellt werden. Zurzeit existiert nur ein von der FDA zugelassenes molekulares KM zur in vivo Anwendung beim Menschen: BR55. BR55 bindet selektiv an den Rezeptor des VEGF und eignet sich somit insbesondere zur Darstellung von Tumoren und deren Ansprechen auf antiangiogene Therapie. (129). Da VEGF auch bei der TAK vermehrt ausgeschüttet, wäre ein Einsatz auch hier vorstellbar.

Ein Vorteil von molekularem CEUS liegt in der schnellen Durchführbarkeit der Untersuchung im Vergleich zu PET- oder MR-Protokollen, welche Stunden bis Tage dauern können. Zusätzlich erlaubt das schnelle Auswaschen der MB aus dem Blut mehrere Untersuchungen mit verschiedenen Liganden in derselben Sitzung. Dabei sind die MB auf das vaskuläre Kompartiment beschränkt, da sie aufgrund ihrer Größe nicht aus dem Gefäß austreten können (130). Inwieweit molecular imaging für die Diagnostik oder Aktivitätsbestimmung der TAK praktikabel ist, ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht geklärt.

Daneben stellt die PET/MRT eine neue und bis jetzt kaum etablierte Bildgebungsmethode dar, die sich in der Diagnostik und v.a. in der Aktivitätsbestimmung von TAK behaupten könnte. Diese Methode beinhaltet bedeutend weniger Strahlenexposition im Vergleich zu PET/CT, bei gleichzeitiger Kombination der Stärken der einzelnen Methoden. Aufgrund der hohen Kosten und der Komplexität, sowie der (zur Zeit) limitierten Verfügbarkeit bleibt es abzuwarten, ob PET/MRT sich flächendeckend durchsetzen kann (131).

Ferner ist es durchaus vorstellbar, dass CEUS in Zukunft nicht nur zu diagnostischen, sondern auch therapeutischen Zwecken genutzt werden könnte. Hochamplitudige Ultraschallwellen (high-MI) sind in der Lage eine rapide Ausschüttung von lokal wirkenden Medikamenten aus den sonst sehr stabilen MB durch Zerstören selbiger bewirken (132). Eine lokal begrenzte Wirkung der in den MB transportierten, potentiell zytotoxischen Stoffe, welche u.a. in der Krebstherapie im Einsatz sind, wäre damit auch bei den GGV möglich (133).

Zum jetzigen Zeitpunkt nutzen viele behandelnde Ärzte subjektive klinische Einschätzungen und nicht standardisierte bildgebende Methoden, sowie unzuverlässige

Laborparameter zur Einschätzung von klinischer Aktivität. Zusätzlich fehlt es an einer genauen Definition von aktiver Krankheit und dem Therapieansprechen. Zukünftige Studien wie die der OMERACT Vasculitis Working Group sind dringend notwendig, um ein Reihe zentraler Endpunkte zur Aktivitätsbestimmung von GGV zu definieren (50).

6 Zusammenfassung

Die Takayasu Arteriitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der großen Arterien und betrifft hauptsächlich junge Frauen. Aufgrund des potentiell rezidivierend-progressiven Krankheitsverlaufes sind geeignete diagnostische Mittel von Nöten, um Krankheitsaktivität frühzeitig zu erkennen und schwerwiegende Krankheitsfolgen (ischämische Komplikationen) zu verhindern. Ein Goldstandard hierfür existiert bis heute nicht. Ziel dieser Arbeit war es, den Nutzen von sonographischer Intima-Media-Dicke Messung und Kontrastmittelultraschall (CEUS) der supraaortalen Arterien in der Aktivitätsbestimmung der TAK zu evaluieren.

16 konsekutive Patientinnen mit Beteiligung der ACC, ASc oder AAx unterzogen sich neben konventionellem Ultraschall einer oder mehreren CEUS-Untersuchungen (insgesamt 41 Untersuchungen von insgesamt 48 Gefäßsegmenten). Entzündungsparameter im Blut wurden bestimmt und die Krankheitsaktivität anhand etablierter klinischer Aktivitätsindices (NIH, ITAS2010, ITASA und PGA) eingeschätzt. CEUS-Analysen wurden am Gefäßsegment mit der stärksten Intima-Media-Verdickung vorgenommen. Dazu wurden CEUS-Videosequenzen wurden von 2 unabhängigen, gegenüber den klinischen Daten verblindeten Untersuchern bezüglich des Ausmaßes der Anreicherung von Mikrobläschen in der Gefäßwand bewertet. Hierbei erfolgte eine visuelle semiquantitative Analyse, bei der Grad 0 dem Fehlen einer (Neo-)Vaskularisation entspricht; Grad 1 eine moderate Vaskularisation darstellt und Grad 2 eine erhebliche Vaskularisation anzeigt.

Von den 40 in die Studie eingegangenen Untersuchungen wurden 27 als aktiv und 13 als inaktiv eingestuft. Eine mIMD von 2,7mm wurde als optimaler cut-off-Wert ermittelt und unterschied zwischen beiden Gruppen mit einer Sensitivität und Spezifität von 69,2 % und 88,9 % (AUC 0,83). Durch CEUS wurden 17 Fälle mit Grad 0-, 15 Fälle mit Grad 1- und 8 Fälle mit Grad 2 MB-Uptake erfasst. Ein Grad 0-Uptake kam dabei nur bei klinisch inaktiven Patientinnen vor. Grad 1 konnte in 10 inaktiven und 5 aktiven Fällen beobachtet werden. Grad 2 kam ausschließlich bei aktiven Patientinnen vor.

Die Übereinstimmung der 2 verblindeten Untersucher in der CEUS-basierten Einschätzung der entzündlichen Aktivität lag bei 85 % (Cohens kappa 0,76). Die im Blut

bestimmten Entzündungsparameter korrelierten nur schwach mit dem Grad der Entzündung und erhöhten die diagnostische Wertigkeit der Aktivitätsbestimmung nicht.

Dieser Ansatz der multiparametrischen sonographischen Bildgebung mit Intima-Media-Dickenbestimmung und CEUS scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vielsprechend in der Aktivitätsbestimmung der TAK zu sein.

7 Literaturnachweise

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(1):1-11.
2. Koster MJ, Warrington KJ. Classification of large vessel vasculitis: Can we separate giant cell arteritis from Takayasu arteritis? *Presse Med*. 2017;46(7-8 Pt 2):e205-e13.
3. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2017;46(7-8 Pt 2):e197-e203.
4. Gudbrandsson B, Molberg O, Garen T, Palm O. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):278-85.
5. Waern AU, Andersson P, Hemmingsson A. Takayasu's arteritis: a hospital-region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology*. 1983;34(5):311-20.
6. Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:SII79-82.
7. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372(9634):234-45.
8. Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S91-8.
9. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:48-54.
10. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(1):93-9.
11. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017;46(7-8 Pt 2):e179-e87.
12. Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet*. 2015;60(11):665-73.
13. Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis--where are we? *J Hum Genet*. 2016;61(1):27-32.

14. Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, Isobe M. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circ J.* 2012;76(7):1697-702.
15. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013;93(2):298-305.
16. Soto Lopez ME, Gamboa Avila R, Hernandez E, Huesca-Gomez C, Castrejon-Tellez V, Perez-Mendez O, et al. The interleukin-1 gene cluster polymorphisms are associated with Takayasu's arteritis in Mexican patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(7):369-75.
17. Magnoni M, Dagna L, Coli S, Cianflone D, Sabbadini MG, Maseri A. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2):e1-2.
18. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):6-15.
19. Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016;35:210-25.
20. Wagner AD, Bjornsson J, Bartley GB, Goronzy JJ, Weyand CM. Interferon-gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol.* 1996;148(6):1925-33.
21. Sneller MC. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII40-3.
22. Borkowski A, Younge BR, Szweda L, Mock B, Bjornsson J, Moeller K, et al. Reactive nitrogen intermediates in giant cell arteritis: selective nitration of neocapillaries. *Am J Pathol.* 2002;161(1):115-23.
23. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003;349(2):160-9.
24. Weyand CM, Watanabe R, Zhang H, Akiyama M, Berry GJ, Goronzy JJ. Cytokines, growth factors and proteases in medium and large vessel vasculitis. *Clin Immunol.* 2019;206:33-41.

25. Kaiser M, Younge B, Bjornsson J, Goronzy JJ, Weyand CM. Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol*. 1999;155(3):765-74.
26. Kaiser M, Weyand CM, Bjornsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(4):623-33.
27. Maruotti N, Cantatore FP, Nico B, Vacca A, Ribatti D. Angiogenesis in vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3):476-83.
28. Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Esteban MJ, Cebrian M, Gho YS, Font C, et al. Tissue and serum angiogenic activity is associated with low prevalence of ischemic complications in patients with giant-cell arteritis. *Circulation*. 2002;106(13):1664-71.
29. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121(7):906-15.
30. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2296-304.
31. Seko Y, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, Yagita H, et al. Restricted usage of T-cell receptor Valpha-Vbeta genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 1996;93(10):1788-90.
32. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:11-7.
33. Gravanis MB. Giant cell arteritis and Takayasu aortitis: morphologic, pathogenetic and etiologic factors. *Int J Cardiol*. 2000;75 Suppl 1:S21-33; discussion S5-6.
34. Gulati A, Bagga A. Large vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(6):1037-48.
35. Sano K. [Takayasu disease--pulseless disease]. *Brain Nerve*. 2008;60(1):31-5.
36. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-29.
37. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):3-10.
38. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalcan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.

39. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1329-34.
40. Michailidou D, Rosenblum JS, Rimland CA, Marko J, Ahlman MA, Grayson PC. Clinical symptoms and associated vascular imaging findings in Takayasu's arteritis compared to giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):262-7.
41. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018;104(7):558-65.
42. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(4):964-72.
43. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.
44. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S141-7.
45. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):238-47.
46. Aydin SZ, Merkel PA, Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):32-7.
47. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1712-3.
48. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):425-33.
49. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases.* 2018;77(5):636-43.
50. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):189-93.
51. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology.* 1998;209(1):103-9.

52. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000;11(5):481-7.
53. Treitl KM, Maurus S, Sommer NN, Kooijman-Kurfuerst H, Coppenrath E, Treitl M, et al. 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of thoracic large vessel vasculitis: A feasibility study. *European radiology*. 2017;27(5):2119-28.
54. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):578-92.
55. Blockmans D, Luqmani R, Spaggiari L, Salvarani C. Magnetic resonance angiography versus 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(12):102405.
56. Walter MA. [(18)F]fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(4):735-44, viii.
57. Webb M, Chambers A, A AL-N, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):627-34.
58. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(7):406-15.
59. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):422-9.
60. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(14):e622.
61. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):672-7.
62. Ma LY, Li CL, Ma LL, Cui XM, Dai XM, Sun Y, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):24.

63. Schinkel AF, van den Oord SC, van der Steen AF, van Laar JA, Sijbrands EJ. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(5):541-6.
64. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci*. 2018;48(4):681-97.
65. Chaubal N, Dighe M, Shah M. Sonographic and color doppler findings in aortoarteritis (Takayasu arteritis). *J Ultrasound Med*. 2004;23(7):937-44.
66. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):943-54.
67. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, Oku N, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17(7):695-701.
68. Raninen RO, Kupari MM, Pamilo MS, Pajari RI, Poutanen VP, Hekali PE. Arterial wall thickness measurements by B mode ultrasonography in patients with Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(7):461-5.
69. Schafer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1632.
70. Bezerra Lira-Filho E, Campos O, Lazaro Andrade J, Henrique Fischer C, Godoy Nunes C, Cavalcanti Lins A, et al. Thoracic aorta evaluation in patients with Takayasu's arteritis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(6):829-34.
71. Czihal M, Lottspeich C, Hoffmann U. Ultrasound imaging in the diagnosis of large vessel vasculitis. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2017;46(4):241-53.
72. Fan W, Zhu J, Li J, Zhang W, Li C. Ultrasound morphological changes in the carotid wall of Takayasu's arteritis: monitor of disease progression. *Int Angiol*. 2016;35(6):586-92.
73. Seth S, Goyal NK, Jagia P, Gulati G, Karthikeyan G, Sharma S, et al. Carotid intima-medial thickness as a marker of disease activity in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):385-90.

74. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2018;39(2):154-80.
75. Greis C. [Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives]. *Radiologe*. 2011;51(6):456-61.
76. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:P11-5.
77. Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(1):89-95.
78. Klibanov AL. Ligand-carrying gas-filled microbubbles: ultrasound contrast agents for targeted molecular imaging. *Bioconjug Chem.* 2005;16(1):9-17.
79. Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, Marrocco-Trischitta MM, Melisurgo G, Mauriello A, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):223-30.
80. Kaspar M, Partovi S, Aschwanden M, Imfeld S, Baldi T, Uthoff H, et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14047.
81. Staub D, Partovi S, Schinkel AF, Coll B, Uthoff H, Aschwanden M, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011;258(2):618-26.
82. Steubl D, Thurmel K, Moog P, Essler M, Heemann U, Stock KF. Comparison of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced ultrasound in a patient with chronic periaortitis. *Vasa.* 2013;42(5):370-4.
83. UpToDate. Treatment of Takayasu arteritis 2018 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-takayasu-arteritis?search=takayasu&source=search_result&selectedTitle=2~63&usage_type=default&display_rank=2#H6].

84. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1795-801.
85. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of Patients with Takayasu Arteritis in Routine Practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1443-7.
86. Keser G, Aksu K. What is new in management of Takayasu arteritis? *Presse Med*. 2017;46(7-8 Pt 2):e229-e35.
87. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318-23.
88. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):578-82.
89. de Souza AW, da Silva MD, Machado LS, Oliveira AC, Pinheiro FA, Sato EI. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):227-30.
90. de Souza AW, de Almeida Agustinelli R, de Cinque Almeida H, Oliveira PB, Pinheiro FA, Oliveira AC, et al. Leflunomide in Takayasu arteritis - A long term observational study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(4):371-5.
91. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1793-8.
92. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):7-15.
93. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-700.
94. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Bozzolo E, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Anti-cytokine treatment for Takayasu arteritis: State of the art. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3(1):29-33.

95. Czihal M, Lottspeich C, Schröttle A, Treitl KM, Treitl M, Leipe J, et al. Relapses in three patients with Takayasu arteritis under tocilizumab treatment detected by contrast enhanced ultrasound. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2018;47(2):149-52.
96. Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, Soriano A, Constans J, Alric L, et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun*. 2018;91:55-60.
97. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348-54.
98. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niiro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020.
99. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):846-53.
100. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation*. 2012;125(6):813-9.
101. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):1000-9.
102. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun*. 2018.
103. Giordana P, Baque-Juston MC, Jeandel PY, Mondot L, Hirlemann J, Padovani B, et al. Contrast-enhanced ultrasound of carotid artery wall in Takayasu disease: first evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment. *Circulation*. 2011;124(2):245-7.
104. Germano G, Macchioni P, Possemato N, Boiardi L, Nicolini A, Casali M, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Carotid Artery in Patients With Large Vessel

- Vasculitis: Correlation With Positron Emission Tomography Findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):143-9.
105. Partovi S, Loebe M, Aschwanden M, Baldi T, Jager KA, Feinstein SB, et al. Contrast-enhanced ultrasound for assessing carotid atherosclerotic plaque lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):W13-9.
106. Murray CSG, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC. Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography*. 2018;35(12):2079-91.
107. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):911-6.
108. Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, Garcia-Alegria JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S-11-8.
109. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):1008-11.
110. Mohammad AJ, Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *J Rheumatol*. 2015;42(5):853-8.
111. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):784-90.
112. Direskeneli H, Aydin SZ, Kermani TA, Matteson EL, Boers M, Herlyn K, et al. Development of outcome measures for large-vessel vasculitis for use in clinical trials: opportunities, challenges, and research agenda. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1471-9.
113. Samson M, Espigol-Frigole G, Terrades-Garcia N, Prieto-Gonzalez S, Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, et al. Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. *Eur J Intern Med*. 2018;50:12-9.
114. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):151-6.
115. Goel R, Danda D, Joseph G, Ravindran R, Kumar S, Jayaseelan V, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination

- immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2018;47(5):718-26.
116. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol.* 2012;39(2):303-9.
117. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *International journal of cardiology.* 1996;54 Suppl:S155-63.
118. Huang Y, Ma X, Li M, Dong H, Wan Y, Zhu J. Carotid contrast-enhanced ultrasonographic assessment of disease activity in Takayasu arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018.
119. Herlin B, Baud JM, Chadenat ML, Pico F. Contrast-enhanced ultrasonography in Takayasu arteritis: watching and monitoring the arterial inflammation. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
120. Svensson C, Eriksson P, Zachrisson H. Vascular ultrasound for monitoring of inflammatory activity in Takayasu arteritis. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2020;40(1):37-45.
121. Li Z, Zheng Z, Ding J, Li X, Zhao Y, Kang F, et al. Contrast-enhanced Ultrasonography for Monitoring Arterial Inflammation in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2019;46(6):616-22.
122. Ten Kate GL, van den Oord SC, Sijbrands EJ, van der Lugt A, de Jong N, Bosch JG, et al. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):539-46.
123. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, Marko J, Civelek AC, Rosenblum JS, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1165-71.
124. Hjelmgren O, Holdfeldt P, Johansson L, Fagerberg B, Prahl U, Schmidt C, et al. Identification of vascularised carotid plaques using a standardised and reproducible technique to measure ultrasound contrast uptake. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(1):21-8.

125. Lampaskis M, Averkiou M. Investigation of the relationship of nonlinear backscattered ultrasound intensity with microbubble concentration at low MI. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(2):306-12.
126. Greis C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):137-49.
127. Geis S, Klein S, Prantl L, Dolderer J, Lamby P, Jung EM. Quantitative Assessment of Free Flap Viability with CEUS Using an Integrated Perfusion Software. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2015;47(6):389-95.
128. Maxeiner A, Fischer T, Schwabe J, Baur ADJ, Stephan C, Peters R, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer. *Ultraschall Med.* 2019;40(3):340-8.
129. Baier J, Rix A, Kiessling F. Molecular Ultrasound Imaging. In: Schober O, Kiessling F, Debus J, editors. *Molecular Imaging in Oncology.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 509-31.
130. Brown E, Lindner JR. Ultrasound Molecular Imaging: Principles and Applications in Cardiovascular Medicine. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(5):30.
131. Einspieler I, Henninger M, Mergen V, Wendorff H, Haller B, Eiber M, et al. Three-dimensional fat-saturated T1-weighted Cartesian volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) for the diagnosis of aortitis in patients with suspected large vessel vasculitis: a comparative study with (18)F-FDG PET applying fully integrated PET/MRI. *Clin Radiol.* 2019;74(9):731 e11- e19.
132. Mehta KS, Lee JJ, Taha AG, Avgerinos E, Chaer RA. Vascular applications of contrast-enhanced ultrasound imaging. *J Vasc Surg.* 2017;66(1):266-74.
133. Ibsen S, Schutt CE, Esener S. Microbubble-mediated ultrasound therapy: a review of its potential in cancer treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:375-88.
134. Lottspeich C, Dechant C, Köhler A, Tischler M, Treitl KM, Treitl M, et al. Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980).* 2019;40(5):638-45.

8 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Lottspeich C, Dechant C, Köhler A, **Tischler M**, Treitl KM, Treitl M, Schulze-Koops H, Hoffmann U, Czihal M. Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. Ultraschall Med. 2019;40(5):638-645.

9 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1 nach Kerr et al. (36).....	4
Tabelle 2: Häufigkeit klinischer Symptome bei TAK.....	5
Tabelle 3: Ishikawa-Kriterien (43)	6
Tabelle 4: ACR-Kriterien (44)	7
Tabelle 5: Sharma Kriterien (45).....	8
Tabelle 6: Angiografische Einteilung anhand der Gefäßbeteiligung bei TAK nach Hata et al. (52)	10
Tabelle 7: Vorteile, Nachteile und Beschränkungen verschiedener Untersuchungsmethoden (41) (63)	12
Tabelle 8: Übersicht zu Art und Umfang der erfassten klinischen Daten.....	26
Tabelle 9: Erfasste Symptome und klinisch-angiologische Untersuchungsbefunde	27
Tabelle 10: Hauptmerkmale des ITAS	30
Tabelle 11: Klinische Charakteristika der Kohorte	34
Tabelle 12: Mittlere Intima-Media Dicke und Tiefe im Gewebe der jeweiligen untersuchten Gefäßabschnitte.	36
Tabelle 13: Korrelation zwischen mIMD und klinischen Werten.....	37
Tabelle 14: Vergleich zwischen Untersucher 1 und 2 bezüglich Bewertungskriterien der Videosequenzen	43
Tabelle 15: Bewertungskriterien und Messergebnisse im CEUS geordnet nach untersuchten Gefäßabschnitten	44
Tabelle 16: Klinische Charakteristika der inaktiven Patientinnen	45
Tabelle 17: Übersicht bisheriger Studien bezüglich des Einsatzes von CEUS bei TAK.	56

Abbildung 1: A. carotis communis im Längsschnitt mit konzentrisch verdicktem Intima-Media-Komplex im B-Bild (Macaroni-Zeichen, Pfeil).	14
Abbildung 2: A. carotis communis im Querschnitt mit konzentrischer Verdickung des Intima-Media-Komplexes (Pfeil).	15
Abbildung 3: Schwingungsaktivität der Mikrobläschen bei verschiedenen mechanischen Indizes (79)	18
Abbildung 4: Variabilität der Therapieregimes bei den untersuchten Fällen.	35
Abbildung 5: Prozentuale Häufigkeiten der Untersuchung verschiedener Arteriensegmente	36
Abbildung 6: Die Grenzwertoptimierungskurve zeigt die diagnostische Genauigkeit von mIMD, BKS und CRP zur Bestimmung der Krankheitsaktivität	37
Abbildung 7: Korrelation zwischen CRP und mIMD	38
Abbildung 8: Korrelation zwischen BKS und mIMD	38
Abbildung 9: Repräsentative Beispiele von unterschiedlichen Ausprägungen der Gefäßwandanreicherung in der CEUS der A. axillaris (A-C) und der A. carotis communis (D-E)	40
Abbildung 10: Anzahl der klinischen inaktiven und aktiven Patientinnen sowie mIMD der untersuchten Gefäßsegmente (MW ± SD), kategorisiert nach Grad der Kontrastmittelanreicherung (Grad 0-2)	41
Abbildung 11: Verteilung klinischer aktiver und inaktiver Fälle innerhalb verschiedener Kategorien der Kontrastmittelaufnahme (Grad 0-2).	42
Abbildung 12: Verteilung klinischer aktiver und inaktiver Fälle innerhalb innerhalb der Subgruppe mit Kontrastmittelaufnahme Grad 1, kategorisiert nach Schwellenwert der mIMD (> 2.7 mm vs. < 2.7 mm).	42
Abbildung 13: Verlauf von mIMD, MB-Uptake im CEUS und NIH-Score des 1. Rezidivfalls	47

10 Abkürzungsverzeichnis

AAx: Arteria axillaris	MB: Mikrobläschen / microbubbles
ABA: Abatacept	MI: Mechanischer Index
Abb: Abbildung	mIMD: maximale Intima-media-Dicke
ACC: Arteria carotis communis	MRT: Magnetresonanztomografie
ADA: Adalimumab	MTX: Methotrexat
ASc: Arteria subclavia	MW: Mittelwert
BKS:	PET: Positronenemissionstomografie
Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit	PGA: Physician global assessment
CEUS: Kontrastverstärkter Ultraschall (engl.: contrast enhanced ultrasound)	PDGF: platelet-derived growth Factor
CT: Computertomografie	RZA: Riesenzellarteriitis
DPD: Daily prednisone dose (dt.: tägliche Prednisolondosis)	SD: Standardabweichung
FDG: Fluorodeoxyglucose	Tab: Tabelle
FKDS: Farbkodierte Duplexsonografie	TAK: Takayasu Arteriitis
GK: Glukokortikoide	TCZ: Tocilizumab
IFX: Infliximab	US: Ultraschall
IMD: Intima-media-Dicke	VEGF: Vascular endothelial growth factor / dt. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
KG: Körpergewicht	

11 Anhang

11.1 Bogen zur Erhebung des ITAS2010 und des ITAS.A (84)

ITAS2010 – IndianTakayasu's Arteritis Activity Score			
Tick Box only if abnormality is present and new or worse within the past 3/12.		Name: _____	
Tick box only if abnormality is ascribed to current, active vasculitis.		Unit Number: _____	Visit Date: _____
PRESENT			
1. SYSTEMIC		4. RENAL	
None	<input type="checkbox"/>	None	<input type="checkbox"/>
Malaise/Wt. Loss>2Kg	<input type="radio"/>	"	<input type="checkbox"/>
Myalgia/Arthralgia/Arthritis.	<input type="radio"/>	Hypertension (Diastole >90)	<input type="radio"/>
Headache	<input type="radio"/>	"	Systolic >140 <input type="radio"/>
2. ABDOMEN		5. Nervous System	
None	<input type="checkbox"/>	None	<input type="checkbox"/>
Severe Abdominal Pain	<input type="radio"/>	Stroke	<input type="radio"/>
3. Genitourinary System		Seizures (not hypertensive)	
None	<input type="checkbox"/>	Syncope	<input type="radio"/>
Abortions	<input type="radio"/>	Vertigo/dizziness	<input type="radio"/>
6. CARDIOVASCULAR SYSTEM			
none	<input type="checkbox"/>	6a. Bruits	R L
Bruits (see 6a)	<input type="radio"/>	Carotid	<input type="radio"/>
Pulse Inequality (See 6 b)	<input type="radio"/>	Subclavian	<input type="radio"/>
New Loss of Pulses (See 6c)	<input type="radio"/>	Renal	<input type="radio"/>
Claudication (See 6d)	<input type="radio"/>	6b. Pulse and BP Inequality	
Carotidodynna	<input type="radio"/>	Present	<input type="radio"/>
Aortic Incompetence	<input type="radio"/>	6c. Pulse Loss	
Myocardial Infarct/Angina	<input type="radio"/>	Carotid	<input type="radio"/>
Cardiomyopathy/cardiac failure	<input type="radio"/>	Subclavian	<input type="radio"/>
		Brachial	<input type="radio"/>
		Radial	<input type="radio"/>
		Femoral	<input type="radio"/>
		Popliteal	<input type="radio"/>
		Posterior Tibial	<input type="radio"/>
		Dorsalis Pedis	<input type="radio"/>
		6d. Claudication	
		Arm	<input type="radio"/>
		Leg	<input type="radio"/>
Other Vasculitis items:			
ESR	CRP	Physician Global Assessment	
Item scores	<input type="checkbox"/> = 0 <input type="radio"/> = 1 <input checked="" type="checkbox"/> = 2	Active /	Grumbling or persistent /
Inactive			
New Imaging Y / N? If Y - specify _____			

Scoring ITAS2010 : Add all scores. In CVS , if both boxed circle and circle are ticked, add both (see glossary) .

Scoring ITAS.A including acute phase response

- for ESR, score ITAS plus: 0 for <20; 1 for ESR 21-39;
- 2 for ESR 40- 59; and 3 for >60 mm ESR /hr
- for CRP score ITAS plus: 0 for CRP <5; 1 for CRP 6-10;
- 2 for CRP 11-20; and 3 for >20 mg/dl

ITAS2010 form. M.R.Sivakumar, R.Misra, D.Danda & P.A.Bacon - Mar'10
ITASA form - ibid Oct 2012

11.2 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikum der Universität München in der Sektion Angiologie unter Prof. Dr. med. Ulrich Hoffman erstellt. Die Betreuung fand durch PD Dr. med. Michael Czihal statt. Ich, Maximilian Tischler, versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel:

„Kontrastverstärkter Ultraschall in der Aktivitätsbestimmung der Takayasu-Arteriitis“

selbständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Maximilian Tischler

Berlin, den 19.07.2021

11.3 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ulrich Hoffman für die Überlassung dieses Themas und die damit verbundene Möglichkeit zur Promotion bedanken.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Michael Czihal, meinem Betreuer, welcher mir die von ihm und seinen Kollegen erhobenen Befunde zur Verfügung stellte und welcher mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke meinen Eltern, ohne welche mein bisheriger Lebensweg unmöglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich Moritz Breckwoldt danken, der mir u.a. im Umgang mit Microsoft Word stets zur Seite stand.

11.4 Curriculum vitae

Maximilian D. Tischler

*02. August 1993 in Reutlingen

Seit 01/2022
Seit 08/2020
08/2019-08/2020

Berufliche Tätigkeit

Stadtspital Zürich, Standort Waid, Zürich, Schweiz
Schlosspark-Klinik Berlin, Innere Medizin I / Kardiologie
Hausarztpraxis Dr. Tischler, Berlin

06/2019
Seit 04/2018
Seit 10/2014
Seit 09/2012

Studium

Erhalt der Approbation als Arzt, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Ludwigs-Maximilians-Universität, München
Universität Szeged

01/2019

Publikationen

Lottspeich C, Dechant C, Kohler A, Tischler M, Treitl KM, Treitl M, et al. Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. Ultraschall Med. 2019;40(5):638-45.

01-04/2019
09-12/2018
05-09/2018
03/2017
03/2016
09/2015
08/2014

Klinische Erfahrung

PJ Innere Medizin, CBF, Berlin
PJ Dermatologie, CCM, Berlin
PJ Chirurgie, Vivantes Wenckebach, Berlin
Famulatur Dermatologie, CCM, Berlin
Famulatur Gynäkologie, Kantonsspital, Thurgau, Frauenfeld, Schweiz
Famulatur Kardiologie, Praxis Prof. Dr. Mewis, München
Famulatur Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Tischler, Berlin

2005-2012
2009/2010

Schulbildung

Hildegard-Wegscheider-Oberschule, Berlin
Alma Bryant Highschool, Mobile, Alabama, USA